

ISSN 2588-0519
eISSN 2618-8473

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№ 2 2024

УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ



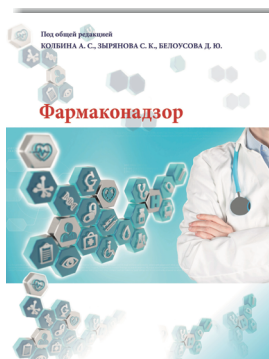
Учебное пособие описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ — кандидатов, клинических исследований лекарств — кандидатов, фармаконадзора, управления данными, анализа полученных данных, составления окончательного отчёта об исследовании, получения регистрационного удостоверения, публикации результатов, заканчивая организацией пострегистрационных исследований безопасности, проведением неинтервенционных и фармакоэпидемиологических исследований, а также процесс обеспечения качества, проведения аудита и инспекций уполномоченных органов здравоохранения, создания стандартных операционных процедур, архивирования документов исследования.

Выходные данные: Управление клиническими исследованиями / под общ. ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К., Колбина А. С. — 1-е изд. — М.: Буки Веди: Издательство ОКИ, 2017. — 676 с.: ил. ISBN 978-5-4465-1602-5



Это полезный и компактный ресурс, пошаговый алгоритм по подготовке Предложения на включение лекарственных препаратов в ограничительные Перечни с изложением методологии проведения сравнительной оценки эффективности и безопасности, а также экономических последствий их применения. После прочтения книги процесс включения в Перечни сложится из разрозненных пазлов в единую картину.

Выходные данные: Включение лекарственных препаратов в ограничительные перечни: пошаговый алгоритм / под общ. ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К., Колбина А. С. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2019. — 252 с.: ил. ISBN 978-5-4465-2555-3



В книге описывается методология фармаконадзора, организация пострегистрационных исследований безопасности, фармакоэпидемиологических и неинтервенционных исследований, организация системы фармаконадзора в фармацевтической компании, чрезвычайные ситуации в клинических исследованиях, особенности фармаконадзора у беременных и кормящих.

Выходные данные: Фармаконадзор / под общ. ред. Колбина А. С., Зырянова С. К., Белоусова Д. Ю. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2019. — 248 с.: ил. ISBN 978-5-4465-2373-3



Руководство предназначено для повседневного использования членами Комитетов по этике, при экспертной оценке биомедицинских исследований; специалистами, занимающимися проведением таких исследований; работающими в клиниках, фармацевтических компаниях, контрактных исследовательских организациях, руководителями научных и клинических проектов, представителями регулирующих органов, научно-исследовательских институтов, высших аттестационных комиссий.

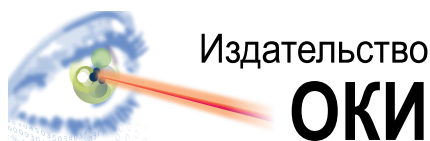
Выходные данные: Этическая экспертиза биомедицинских исследований: руководство для комитетов по этике / под общей ред. А. Л. Хохлова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Изд-во ОКИ, 2021. — 792 с.: ил. ISBN 978-5-4465-3406-7



В настоящих рекомендациях авторы представляют вам, в каких случаях данные реальной клинической практики можно использовать для уменьшения неопределённости и совершенствования подходов к оказанию медицинской помощи. Описаны современные методы планирования, проведения и публикации результатов исследований, основанных на доказательствах данных реальной клинической практики.

Выходные данные: Исследования реальной клинической практики. Обновлённые рекомендации 2023 года. / под общей редакцией Колбина А. С. — М.: Издательство ОКИ, 2023. — 222 с.: ил. ISBN 978-5-907715-17-2

Приобрести книги можно по тел. +7 (916) 986-04-65 или e-mail: eva88@list.ru
ООО «Издательство ОКИ», <https://izdat-oki.ru>



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С. К.

Зам. главного редактора
Колбин А. С.

Научный редактор:
Белоусов Д. Ю.

Редколлегия:

Ахмадьяр Н. С.	Крысанов И. С.
Ашихмин Я. И.	Морозова Т. Е.
Батуринов В. А.	Незнанов Н. Г.
Верлан Н. В.	Омельяновский В. В.
Вольская Е. А.	Решетько О. В.
Гуревич К. Г.	Спаский А. А.
Елисеева Е. В.	Сычев Д. А.
Звартау Э. Э.	Фитилёв С. Б.
Зурдинова А. А.	Фролов М. Ю.
Карпов О. И.	Хохлов А. Л.
Кетова Г. Г.	Чеберда А. Е.
Красильникова А. В.	Явелов И. С.

Выпускающая группа:

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор
ООО «Издательство ОКИ»
Подписка
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
сайт: www.izdat-oki.ru

Дизайн и вёрстка: **Магомедова Милана Руслановна**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Elpub)

Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS
Подписано в печать: 25.06.2024
Типография ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
117393, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Обручевский,
ул. Профсоюзная, д. 56, этаж 3, помещение XIX, ком. 321.
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Учредитель: ООО «Издательство ОКИ»

Журнал выходит с 2001 г.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций, номер свидетельства о регистрации
ПИ № ФС77-80351

ISSN 2588-0519

Журнал включён в перечень ВАК

Оформить подписку можно через «Агентство «Книга-Сервис»
или каталог «Пресса России» — **подписной индекс 45071**
Авторские материалы не обязательно
отражают точку зрения редакции.
Редакция не несёт ответственности за достоверность
информации, содержащейся в рекламных материалах.

Сайты

Pharmacokinetica.ru
ClinVest.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoGenetics.ru
PharmacoGenomics.ru
Patient-Oriented.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Антибиотики и химиотерапия
Фармакогенетика и Фармакогеномика
Пациентоориентированная медицина
и фармация

Web-порталы

HealthEconomics.ru
Izdat-Oki.ru
Центр фармакоэкономических исследований
Издательство ОКИ

На обложке: картина Андре Бразилье "Под ветвями" (род. 1929 г.)

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С. К. 3

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Социально-экономическое бремя хронической реакции «трансплантат
против хозяина» после аллогенной пересадки костного мозга
Колбин А. С., Гомон Ю. М., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е. 4

НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Единая медицинская информационно-аналитическая система (ЕМИАС)
как инструмент для нового уровня понимания и диагностики
приверженности фармакотерапии у пациентов, перенёвших
инфаркт миокарда, в амбулаторной практике г. Москвы
*Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Шкрёбнёва И. И., Ключев Д. А., Саакова Л. Н.,
Оваева А. О.* 16

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Тренды в клинической фармакологии согласно публикациям
в международных и российских специализированных журналах
Колбин А. С., Радаева К. С., Мотринчук А. Ш., Свечкарева И. Р. 33

Фокус на ломефлоксацин: эффективность и безопасность
Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В. 43

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Мониторинг и оценка безопасности межлекарственных
взаимодействий у пациентов пожилого возраста
Шараева А. Т., Зурдинова А. А., Сатыбалдиева А. Т. 52

Неэффективность карбапенемов в реальной клинической
практике по данным терапевтического лекарственного
мониторинга и сообщениям АИС Росздравнадзора
*Жукова О. В., Чеснокова Н. Н., Воробьева О. А., Погодин И. Е.,
Широкова И. Ю.* 66

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакотерапия альфа-1-адреноблокаторами и коррекция
липидного спектра у пациентов с расстройствами мочеиспускания
*Данилов В. В., Елисеева Е. В., Данилов В. В., Вольных И. Ю.,
Тыртышников А. В., Пискун М. М., Данилов В. В.* 73

Организация данных медико-биологических исследований
Марцинкевич А. Ф. 81

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Оценка эффективности Программы обеспечения отдельных
категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами
по результатам социологического опроса врачей
*Елисеева Е. В., Манеева Е. С., Переломова О. В., Тыртышников А. В.,
Савицкая Д. В.* 92

Фармацевтическая помощь пациентам с головными болями:
утверждения фармацевтов и аптечная практика
Решетько О. В., Гришин А. И. 105

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Анализ возможности импортозамещения противоэпилептических
препаратов в Российской Федерации
*Бочанова Е. Н., Гусев С. Д., Журавлев Д. А., Игнатюк А. В., Лунева Л. А.,
Чавырь В. С., Шнайдер Н. А.* 117

НЕИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование функциональной остаточной ёмкости лёгких методом
вымывания азота при множественном дыхании и методом
диффузионной способности лёгких у больных с бронхиальной
астмой и хронической обструктивной болезнью лёгких
Михайловичева А. И., Смирнов В. В., Носенко Н. С. 125



EDITOR-IN-CHIEF
Zyryanov S. K.

Deputy Editor-In-Chief
Kolbin A. S.

Scientific editor:
Belousov D. Yu.

Editorial Board

Akhmadyar N. S.	Morozova T. E.
Ashikhmin Y. I.	Neznanov N. G.
Baturin V. A.	Omelyanovskii V. V.
Cheberda A. E.	Reshetko O. V.
Fitilev S. B.	Spassky A. A.
Frolov M. Yu.	Sychev D. A.
Gurevich K. G.	Verlan N. V.
Karpov O. I.	Volskay E. A.
Ketova G. G.	Zvartau E. E.
Krasilnikova A. V.	Zurdinova A. A.
Khokhlov A. L.	Yavelov I. S.
Krysanov I. S.	Yeliseyeva E. V.

Issuing group

Afanasyeva Elena
CEO in LLC "Publishing house OKI"
subscription
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
site: www.izdat-oki.ru

Design and layout: **Milana Magomedova**

Smirnova Lyudmila
press-corrector

NEICON (Elpub lab)
Web site is powered by PKP OJS

Signed in print: 25.06.2024
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partiyinyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11
Circulation 3700 copies. Free price.

Founder: LLC "Publishing house OKI"
Published since 2001.

The journal is registered by the Federal service for supervision
of communications, information technology, and mass media.
The number of the certificate of registration ПИ № ФС77-80351.

ISSN 2588-0519

**The journal is included in the list of Higher Attestation
Commission (HAC) of the Russian Federation.**

Copyright material does not necessarily reflect the views
of the publisher. We take no responsibility
for the information contained in promotional materials.

Sites

Pharmacokinetica.ru
ClinVest.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
Patient-Oriented.ru
[Pharmacogenetics-
Pharmacogenomics.ru](http://Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru)

Journals

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Antibiotics and Chemotherapy
Patient-Oriented Medicine and Pharmacy
[Pharmacogenetics and
Pharmacogenomics](http://Pharmacogenetics and Pharmacogenomics)

Web-portals

HealthEconomics.ru
Izdat-OkI.ru
Center for Pharmacoeconomics Research
Publisher OKI

On the cover: Andre Brasilier, "Sous les branches", b. 1929.

CONTENTS

FROM EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK 3

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Socio-economic burden of chronic graft-versus-host disease after
allogenic bone marrow transplantation

Kolbin AS, Gomon YuM, Proskurin MA, Balykina YuE 4

NEW MEDICAL TECHNOLOGY

Electronic medical information and analytical system (EMIAS) as a tool
for the new level of understanding and diagnosis of medication adherence
in patients with myocardial infarction in primary care practice in Moscow

*Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA, Saakova LN,
Ovaeva AO* 16

CLINICAL PHARMACOLOGY

Trends in clinical pharmacology as represented by international
and specialized journals

Kolbin AS, Radaeva KS, Motrinchuk AS, Svechkareva IR 33

Focus on lomefloxacin: effectiveness and safety

Khokhlov AL, Rybachkova JV 43

DRUG SAFETY

Monitoring and safety assessment of drug-drug interactions in elderly patients

Sharaeva AT, Zurdinova AA, Satybaldieva AT 52

Ineffectiveness of carbapenems in real-world clinical practice according
to therapeutic drug monitoring data and Roszdravnadzor AIS reports

Zhukova OV, Chesnokova NN, Vorobeva OA, Pogodin IE, Shirokova IYu 66

CLINICAL TRIALS

Pharmacotherapy with alpha-1 adrenergic blockers and lipid spectrum
correction in patients with urinary disorders

*Danilov VV, Eliseeva EV, Danilov VV, Volnykh IYu, Piskun MM,
Danilov VV* 73

Medical and biological research data

Martsinkevich AF 81

DRUGS UTILIZATION RESEARCH

Evaluation of the effectiveness of the Program for Providing Certain
Categories of Citizens with Necessary Medicines based on a sociological
survey of physicians' opinions

Eliseeva EV, Maneeva ES, Perelomova OV, Tyrtysnikova AV, Savitskaya DV 92

Pharmaceutical care for patients with headaches: pharmacists'
statements and pharmacy practice

Reshetko OV, Grishin AI 105

PROVISION OF DRUGS

Possibility analysis of antiepileptic drugs import substitution
in the Russian Federation

*Bochanova EN, Gusev SD, Zhuravlev DA, Ignatyuk AV, Luneva LA,
Chayvr VS, Shnayder NA* 117

NON-INTERVENTIONAL STUDY

Study of the functional residual capacity of the lungs caused by nitrogen
leaching during multiple respirations and the diffusion capacity of the lungs
in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Mikhailovicheva AI, Smirnov VV, Nosenko NS 125



Дорогие коллеги, добрый день!

Рад нашей новой встрече. С кем-то из вас посчастливилось увидеться очно — в Москве и регионах прошёл целый ряд важных мероприятий, состоялась ежегодная встреча клинико-фармакологического сообщества на конференции «Актуальные вопросы клинической фармакологии» в рамках набирающего обороты и научную привлекательность Второго ежегодного конгресса «Noli poscere!». Удалось обменяться планами, поделиться полученными результатами, наметить векторы развития.

Вот и в нашем сегодняшнем номере мы очень постарались отразить современные тенденции развития клинической фармакологии, фармакотерапии. Отрадно, что тематика публикаций отечественных исследователей (в том числе, конечно же, и в нашем журнале) находится в тренде общемировых направлений. Научная группа проф. А. С. Колбина установила (результаты этой работы мы публикуем в данном номере), что в российских журналах большинство публикаций фокусировалось на данных реальной клинической практики. Наиболее часто освещаемыми темами публикаций в международных журналах были фарма-

кометрия / машинное обучение и фармакогенетика. На третьем месте были данные реальной клинической практики. Ведущими терапевтическими областями, представленными в публикациях как в отечественных, так и в международных журналах, были кардиология, онкология и инфекционные заболевания. В подавляющем числе публикаций исследовали различные аспекты применения малых молекул.

Ещё один важный вектор развития наших исследований — использование больших данных. Цифровизация системы здравоохранения позволяет нам анализировать массивы информации, получаемой в реальной клинической практике, что, конечно же, значительно повышает ценность и значимость результатов подобных работ. Одним из примеров подобного подхода к анализу данных является публикуемое в предоставленном номере исследование научной группы под руководством профессора С. Б. Фитилёва. Коллеги поставили целью своей работы адаптировать существующий международный опыт применения цифровых технологий для оценки приверженности фармакотерапии к реальным условиям отечественного здравоохранения на амбулаторном этапе, используя возможности современных медицинских информационных систем и пришли к мнению, что анализ информации о реализации пациентами выписанных рецептов на лекарственные препараты позволяет оценить приверженность фармакотерапии.

Номер, который вы сейчас держите в руках, вообще получился крайне насыщенным — в нём больше 130 страниц. В нём мы традиционно уделяем внимание вопросам безопасности, оценке технологий здравоохранения, результатам исследований потребления лекарственных средств. Всего не перечислить, да, наверное, в этом и нет необходимости — уверен, каждый читатель сам найдёт что-то для себя полезное и важное.

Всегда ждём ваших откликов, комментариев, готовы к обсуждению.

*Искренне Ваш,
Главный редактор журнала «Качественная клиническая практика»
д. м. н., профессор Зырянов Сергей Кенсаринович*



Социально-экономическое бремя хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной пересадки костного мозга

© Колбин А. С.^{1,2}, Гомон Ю. М.¹, Проскурин М. А.², Балыкина Ю. Е.²

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. Цель исследования. Оценка социально-экономического бремени хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хрТПХ) в Российской Федерации.

Материалы и методы. Анализ бремени заболевания проведён с учётом предполагаемых показателей заболеваемости отдельно для популяции детей 12–18 лет и взрослых старше 18 лет. Позиция плательщика — «государство». Горизонт моделирования 5 лет. В расчёты были включены прямые медицинские затраты: на лекарственную терапию хрТПХ; профилактику осложнений терапии хрТПХ и их лечения в случае возникновения; стоимость обращений за медицинской помощью в связи с симптомами хрТПХ. Использовали также прямые немедицинские затраты и косвенные расходы в связи с потерей трудоспособности самими пациентами или их родственниками.

Результаты. Суммарные затраты на популяцию пациентов с хрТПХ в возрасте 12–18 лет в России составили от 498,12 млн руб. до 1,487 млрд руб., во взрослой — от 969,019 млн руб. до 3,29 млрд руб. в пятилетней перспективе в зависимости от моделируемого размера популяции и выбора режима терапии. Односторонний анализ чувствительности продемонстрировал, что основные изменения в размере общего экономического бремени наблюдали в случае изменения размера целевой популяции, а также в стоимости терапии.

Выводы. С хрТПХ после аллогенной трансплантации костного мозга ассоциированы значительные экономические потери как системы здравоохранения, так и государства в целом. В связи с этим, необходима разработка новых стратегий профилактики хрТПХ.

Ключевые слова: хроническая реакция «трансплантат против хозяина»; стероид-резистентность; аллогенная трансплантация костного мозга; бремя болезни

Для цитирования: Колбин А. С., Гомон Ю. М., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е. Социально-экономическое бремя хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной пересадки костного мозга. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):4–15. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-4-15>. EDN: HGRCSR.

Поступила: 02.05.2024. В доработанном виде: 16.05.2024. Принята к печати: 17.06.2024. Опубликовано: 25.06.2024.

Socio-economic burden of chronic graft-versus-host disease after allogenic bone marrow transplantation

© Aleksey S. Kolbin^{1,2}, Yulia M. Gomon¹, Maksim A. Proskurin², Julia E. Balykina²

¹ — Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian

² — Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract. Aim. Chronic graft-versus-host disease (crGVHD) socio-economic burden assessment in the Russian Federation.

Materials and methods. The assessment was performed in children aged 12–18 years and adults aged over 18 years. The payer's position is "Government". The modeling horizon is 5 years. Direct medical (costs of crGVHD drug therapy; prevention of complications of crGVHD therapy and their treatment in case of occurrence) are taken into account; the cost of visits with the symptoms of crGVHD, as well as direct non-medical costs and indirect costs due to the patient's disability or disability of their relatives.

Results. The total costs for the population of patients with crGVHD aged 12–18 years ranged from 498,120,490 rubles to 1,487,918,739 rubles, in adults — from 969,019,644 rubles to 3,290,898,722 rubles from a five-year perspective, depending on the simulated population size and the choice of the 3rd line therapy regimen. A one-sided sensitivity analysis demonstrated that the main changes in the size of the overall economic burden were observed in the case of changes in the size of the target population, as well as in the cost of therapy.

Conclusions. The conducted clinical and economic analyses demonstrated that significant losses of both the health system and the state as a whole were associated with crGVHD after allogeneic bone marrow transplantation, which requires the development of new prevention strategies.

Keywords: chronic graft-versus-host disease; steroid resistance; allogeneic bone marrow transplantation; disease burden

For citation: Kolbin AS, Gomon YuM, Proskurin MA, Balykina JE. Socio-economic burden of chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(2): 4–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-4-15>. EDN: HGRCSR.

Received: 02.05.2024. **Revision received:** 16.05.2024. **Accepted:** 17.06.2024. **Published:** 25.06.2024.

Введение / Introduction

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективным, а зачастую и единственным методом лечения пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями [1]. Достижения в области аллогенной ТГСК (алло-ТГСК), при которой пациентам вводят стволовые клетки от неродственного донора, привели к значительному увеличению количества выполняемых трансплантаций: в настоящее время ежегодно в ЕС проводят порядка 20000 процедур и около 600 в РФ [2–4]. Несмотря на совершенствование методологии проведения алло-ТГСК, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остаётся наиболее частым и потенциально смертельным осложнением [5, 6]. Отдельно выделяют хроническую РТПХ (хр-РТПХ), которая ассоциирована с мультиорганным поражением, приводящим к развитию фиброзных изменений в суставах, фасциях, лёгких, печени, коже, следствием чего является снижение качества жизни пациентов, утрата трудоспособности и способности к самообслуживанию [7, 8]. С проведением длительной системной иммуносупрессивной терапии связаны дополнительные риски развития тяжёлых инфекций, приводящих к повторным госпитализациям и смерти пациентов [9–11]. Безрецидивная летальность у пациентов с хрРТПХ через 5 лет после проведённой алло-ТГСК составляет 22%, а через 12 лет — 40% [6].

Анализ стоимости болезни (бремени) — метод клинико-экономического исследования, позволяющий изучить экономическое бремя определённого заболевания или состояния здоровья для общества через идентификацию, измерение и оценку прямых и косвенных затрат [12]. На сегодняшний день социально-экономическое бремя хрРТПХ после проведения алло-ТГСК в РФ не изучено, в то время как его результаты могут быть использованы для принятия решений о возмещении системой здравоохранения наиболее клинически и экономически эффективных

в профилактике и лечении этой патологии медицинских технологий.

Цель исследования / The purpose of the study: оценка социально-экономического бремени хрРТПХ в Российской Федерации с позиции государства.

Материалы и методы / Materials and methods

Расчёт бремени хрРТПХ был проведён с позиций плательщика «государство» с учётом заболеваемости, т.е. для всей популяции пациентов с впервые выявленным хрРТПХ после алло-ТГСК. Расчёт проводили в 2023 г. в 5-летней перспективе [11]. Было построено две модели. Первая модель — бремя хрРТПХ у детей 12–18 лет, перенёсших алло-ТГСК по поводу острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) или апластической анемии. Вторая модель — бремя хрРТПХ у пациентов старше 18 лет, перенёсших алло-ТГСК по поводу ОЛЛ, ОМЛ или миелодиспластического синдрома (МДС).

Учтены прямые медицинские затраты: затраты на лекарственную терапию хрРТПХ; стоимость профилактики осложнений терапии хрРТПХ и их лечения в случае возникновения; обращения за медицинской помощью в связи с хрРТПХ (дневной и круглосуточный стационар). При расчёте прямых медицинских затрат учитывали тарифы на оказание медицинской помощи [13].

Расчёт затрат на каждый случай госпитализации был произведён по формуле:

$$\text{Стоимость госпитализации} = \text{НФЗ} * \text{КД} * \text{КБС} * (\text{КЗ} * \text{КС} + \text{КСЛП}), \text{ где}$$

НФЗ — норматив финансовых затрат;

КБС — коэффициент приведения среднего НФЗ на единицу объёма медицинской помощи, к базовой ставке: 0,36 — для круглосуточного стационара и 0,32 — для дневного стационара;

КЗ — коэффициент затратоёмкости;

КД — коэффициент дифференцировки (при расчётах принят равным 1);

КС — коэффициент специфики (при расчётах принят равным 1);

КСЛП — коэффициент сложности (у пациентов старше 18 лет принят равным 1; при предоставлении спального места и питания законному представителю несовершеннолетних (в том числе детей старше 4-х лет при наличии медицинских показаний, детей-инвалидов в возрасте до 18 лет), получающих медицинскую помощь по профилю «гематология», равен 0,6, по другим профилям — 0,2, у взрослых — 0).

В нашем исследовании в расчётах учтены следующие НФЗ: для оказания медицинской помощи в дневном стационаре — 47678,6 руб.; в круглосуточном — 72505,4 руб. [3]. При расчёте затрат на лекарственные средства (ЛС), входящие в Перечень ЖНВЛП, учтены их зарегистрированные цены с 10% НДС [14]. При наличии нескольких зарегистрированных цен — средневзвешенные цены [15]. ЛС, не включённые в Перечень ЖНВЛП, а также технические средства реабилитации, приобретаемые пациентами, в расчёт не принимались [16].

В части *прямых немедицинских затрат* учтены выплаты пенсий по инвалидности, а также социальное обеспечение инвалидов. *Косвенные затраты* включали недополученный внутренний валовый продукт (ВВП) из-за стойкой утраты трудоспособности и смерти лиц экономически активного возраста, а также вынужденной нетрудоспособности одного из родителей по уходу за больным ребёнком. При расчёте прямых немедицинских и косвенных расходов учтены сведения о средних пенсиях по инвалидности, а также производстве ВВП на душу населения в РФ за 2023 г. Ежегодное дисконтирование затрат — 3%.

Модель пациента / Patient Model

Определение размеров популяции пациентов.

По данным Европейского Общества по трансплантации костного мозга (*англ.* European Society for Blood and Marrow Transplantation; EBMT) общее количество ТГСК в РФ в 2021 году составило 1503 случаев [4]. При этом алло-ТГСК выполнена у 600 чел. (или 37,9% от всех случаев проведения ТГСК), из которых 249 пациентов были в возрасте старше 18 лет, и 351 — младше 18 лет [4]. По экспертным оценкам, пациенты в возрасте от 12 до 18 лет составляют $\frac{1}{3}$ от общей популяции детей, получивших алло-ТГСК, или около 117 пациентов ежегодно [17].

В РФ данные по эпидемиологии хрРТПХ недостаточно точны. Учитывая данные ЕВМТ и принимая во внимание, что хрРТПХ развивается у 30–70% всех взрослых реципиентов алло-ТГСК и 6–33% детей, *расчётная первичная заболеваемость хрРТПХ в РФ в 2022 г. может быть оценена от 76 до 174 случаев у взрослых и от 35 до 82 случаев у детей в возрасте 12–18 лет* [4, 18, 19].

Определение горизонта моделирования. Количество наблюдательных исследований хрРТПХ ограничено, а длительность большинства из них не превышает 5 лет [11, 20, 21]. В расчётах этот период был выбран в качестве горизонта моделирования.

Тактика лекарственной терапии. Согласно консенсусу по профилактике и лечению хрРТПХ ЕВМТ (2024) тактика лекарственной терапии предполагает [22]:

- пациентам с умеренной и тяжёлой формой хрРТПХ в первой линии назначаются системные глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон в дозе 1 мг/кг перорально);
- назначение схемы FAM (ингаляционный флутиказон по 440 мкг два раза в день, азитромицин 250 мг три раза в неделю и монтелукаст по 10 мг ежедневно) в сочетании с ГКС в качестве начального режима терапии синдрома облитерирующего бронхолита;
- время, необходимое для предварительной оценки эффективности первой линии терапии хрРТПХ, составляет не менее одного месяца; взрослым с резистентной к стероидам хрРТПХ назначение руксолитиниба, потенциально эффективен и ибрутиниб.

Пациенты с лёгкими формами заболевания получают местную терапию ГКС (мази, кремы с ГКС; при вовлечении кишечника — будесонид 3 мг 3 раза/сут внутрь) до разрешения симптомов [23].

При построении модели учтены данные наблюдательного исследования *Im A с соавт.* (2024 г.), включавшего 382 пациента с хрРТПХ, о вовлечённости отдельных систем и органов и тяжести симптомов заболевания [11]. Произведено научно обоснованное допущение, что пациент в первые 0,5 года применения 1 линии терапии пребывает в следующих возможных состояниях:

- полный или частичный ответ (рассматриваются как стероид-чувствительность);
- стабилизация состояния;
- прогрессирование заболевания (рассматривается как стероид-резистентность), смерть, рецидив основного заболевания [19, 23].

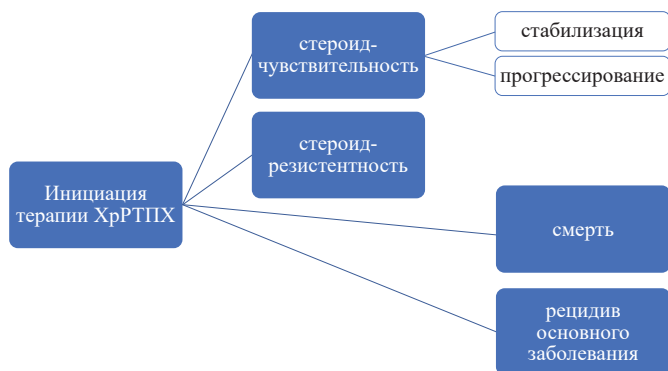


Рис. 1. Дерево решений и марковский цикл
Fig. 1. Decision tree and Markov's cycle

Затем в каждый из последующих периодов (1–5 год) пациент находится в одном из 4 состоя-

ний: смерть, стабилизация (расценивалось как отсутствие прогрессирования симптомов заболевания), прогрессирование (ухудшение течения болезни), рецидив основного заболевания (рис. 1, табл. 1, 2). Вероятность нахождения в одном из состояний в каждый период времени рассчитана на основании кривых Каплана-Майера по общей и безрецидивной выживаемости [11]. Сделано допущение, что в течение 1 года состояние пациента остаётся неизменным.

В общем виде за деревом решений первого полугодия терапии следуют марковские циклы, состоящие из 4-х состояний: стабилизация, прогрессирование, рецидив основного заболевания, смерть (рис. 1). Вероятность пребывания в каждом из состояний лечения представлена в табл. 1.

Таблица 1

Эффективность контроля хрРТПХ (доля лиц в состоянии стабилизации)

Table 1

Efficacy of the crGVHD control (proportion of people in the stable position)

Показатели Indicators	6 мес. 6 months	1 год 1 year	2 года 2 years	3 года 3 years	4 года 4 years	5 лет 5 years
1-я линия [11] / 1-st line [11]						
Стабилизация	62,8	37,68	31,4	28,26	25,12	21,98
Безрецидивная летальность	5,8	6,8	7,55	8,6	8,6	10,69
Рецидив основного заболевания	5,3	8	9,5	10,2	10,2	11,45
Прогрессирование	26,1	47,52	51,55	52,94	56,08	55,98
2-я линия [24] / 2-d line [24]						
Стабилизация	71,39	62,9	50,3	45,7	45,7	45,7
Летальность	18	22	22	22	22	22
Рецидив основного заболевания	2,8	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7
Прогрессирование	2,1	3,7	16,3	20,9	20,9	20,9
Непереносимость терапии	5,71	5,71	5,71	5,71	5,71	5,71

Расчёт затрат

Прямые медицинские затраты

Лекарственная терапия хрРТПХ. Принято в расчёт, что масса тела взрослого пациента составляет 70 кг (площадь поверхности тела 1,85 м²), ребёнок в возрасте 12–18 лет — 50 кг. В наблюдательном исследовании Schleicher O. с соавт. (2022 г.) продемонстрировано, что отдельные симптомы хрРТПХ у пациентов, перенёсших алло-ТГСК в детстве, сохранялись и через 19 лет [20]. Ввиду чего было сделано научное допущение, что все пациенты с лёгким течением заболевания получают топическую тера-

пию на весь период моделирования. Затраты на системную терапию хрРТПХ 1 и 2 линии терапии приведены в табл. 2.

Ввиду отсутствия консенсуса по подходам к выбору режима 3-й линии терапии хрРТПХ в случае неэффективности 2-х предыдущих из всех применяемых в реальной клинической практике режимов терапии выбраны два: наиболее (инфликсимаб, 10 мг/кг/нед) и наименее (метотрексат, 5 мг/м²/сут) затратный. Было учтено, что пациенты с неэффективностью предыдущих 2-х линий терапии получают эти режимы весь последующий моделируемый период (табл. 3).

Таблица 2

Затраты на системную терапию хрРТПХ, 1 и 2 линия терапии

Table 2

Cost of the system therapy of the crGVHD control, 1-st and 2-d lines

ЛС, форма выпуска Remedy, SKU	ССД SSD	Частота назначения (%) Frequency (%)	Максимальная зарегистрированная цена, руб. Registered price, RUR	Максимальная зарегистрированная цена, включая НДС, руб. Registered price with VAT, RUR
1 линия / 1-st line				
Взрослые / Adults				
Преднизолон, табл., 5 мг № 100	70 мг 2 мес., затем 2 недели 70/35 мг, затем 2 недели 70/17,5 мг, затем 70/0 мг	88,00	157,42	173,16
Дети / Kids				
Преднизолон, табл., 5 мг № 100	50 мг 2 мес., затем 2 недели 50/25 мг, затем 2 недели 50/12,5 мг, затем 50/0 мг	88,00	157,42	173,16
2 линия / 2-d line				
Взрослые / Adults				
Преднизолон, табл., 5 мг № 100	70/0–2 недели 60/0–2 недели 50/0–2 недели 40/0–2 недели 30/0–2 недели 15/0–2 недели 10/0–2 недели 5/0–2 недели	88,00	157,42	173,16
Дети / Kids				
Преднизолон, табл., 5 мг № 100	50/0–2 недели 40/0–2 недели 30/0–2 недели 25/0–2 недели 17,5/0–2 недели 15/0–2 недели 10/0–2 недели 5/0–2 недели	88,00	157,42	173,16
Взрослые и дети / Adults and kids				
Руксолитиниб, табл., 5 мг № 56	15 мг	100,00	50077,93	55085,72
<i>Примечания:</i> ЛС — лекарственное средство; ССД — средняя суточная доза; * — отмена ранее назначенных стероидов в режиме деэскалации; ** — медианные значения по данным наблюдательного исследования [24]. <i>Notes:</i> SSD — average daily dose; * — cancellation of previously prescribed steroids in de-escalation mode; ** — median values from observational study [24].				

Таблица 3

Стоимость режимов 3 линии терапии, учтённые при моделировании

Table 3

Cost of the 3-d line of therapy used in the modeling

Режим терапии Therapy regimen	Дозировка Dose	Стоимость упаковки, руб. / КСГ Cost, RUR	Стоимость 1 мес. терапии, руб. One month cost, RUR	Стоимость 1 мес. терапии, включая НДС, руб. One month cost with VAT, RUR
Дети (min) / Kids (min)				
Метотрексат, 5 мг/м²/сут	Табл. 10 мг № 50	655,65	283,24	311,56
Фолиевая кислота, табл., 5 мг/сут	Табл. 1 мг № 60	47,75	119,38	131,31
Дети (max) / Kids (max)				
Инфликсимаб	Инфликсимаб — еженедельно	Инфликсимаб: КСГ ds36.028, КЗ — 8,51	Еженедельно	555970,62
Взрослые (min) / Adults (min)				
Метотрексат, 5 мг/м²/сут	Табл. 10 мг № 50	655,65	363,89	400,27
Фолиевая кислота, табл., 5 мг/сут	Табл. 1 мг № 60	47,75	119,38	131,31
Взрослые (max) / Adults (max)				
Инфликсимаб	Инфликсимаб — еженедельно	Инфликсимаб: КСГ st36.042, КЗ — 7,31	Еженедельно	8678,62

Стоимость профилактики осложнений терапии хрРТПХ и их лечения в случае возникновения. Частота госпитализаций вследствие инфекционных осложнений при лекарственной терапии у пациентов с РТПХ изучена в исследовании реальной клинической практики, включавшем 3610 пациентов (из них 408 — с хрРТПХ), с максимальным сроком наблюдения 96 мес. (8 лет) [25]. Учитывали, что пациенты с хрРТПХ имеют высокие риски лекарственной устойчивости возбудителей неспецифических инфекций, а также развития инвазивных микозов, поэтому при расчётах ввиду необходимости использования лекарственного средства резерва учитывали соответствующий повышающий коэффициент. Затраты в связи с профилактикой и лечением неинфекционных осложнений терапии ГКС рассчитаны исходя из сведений о частоте встречаемости отдельных видов осложнений [26–32].

Обращения за медицинской помощью в связи с симптомами хрРТПХ. При расчёте прямых затрат учитывали, что все пациенты при назначении нового режима терапии госпитализируются в круглосуточный стационар. Основной риск летальности при

терапии стероид-рефрактерной хрРТПХ отмечен в первые три месяца терапии, поэтому в этот период требуется наблюдение в трансплантационной клинике [33]. Принято в расчёт: после первичной госпитализации, во время которой назначается новый режим терапии, больные наблюдаются в дневном или круглосуточном стационаре 2–4 раза в год, что учтено в анализе чувствительности при определении наибольших и наименьших затрат.

Прямые немедицинские затраты

В расчётах учитывали, что пациенты с лёгким течением заболевания трудоспособны, но имеют ограничения физической активности лёгкой степени (инвалидность 3 группы). В случае среднетяжёлого и тяжёлого течения хрРТПХ определяется стойкая утрата трудоспособности (инвалидность 2 и 1 группы, соответственно) [34]. Детям до 18 лет со среднетяжёлым и тяжёлым хрРТПХ присваивается статус «ребёнок-инвалид». После достижения 18-летнего возраста — «инвалид с детства». При этом все эти категории граждан получают «набор социальных услуг» за счёт средств бюджета субъекта Российской

Федерации» [36]. Учтены тарифы на социальные услуги, предоставляемые поставщиками социальных услуг в городе Санкт-Петербурге на 2024 г. [37].

Непрямые (косвенные) расходы

С учётом данных Росстата об уровне безработицы в РФ в 2023 г. (3,2–3,5%) расчёт косвенных расходов осуществлён с помощью метода человеческого капитала [38]. Учитывали, что сам пациент или 1 из родителей ребёнка-инвалида до достижения им 18-летнего возраста нетрудоспособен и выбывает из производства ВВП на весь период нетрудоспособности. Весь этот период место остаётся вакантным. Исходя из демографических характеристик пациентов с хрРТПХ после алло-ТГСК (медиана возраста 50–52 года), учитывали, что все взрослые находятся в трудоспособном возрасте весь период моделирования.

Размер ВВП в 2023 г. определён в 171 трлн руб. [39]. Численность населения РФ на 1 января 2023 г. составила 146447424 человек [40]. Итого расчётный ВВП на душу населения в 2023 году составил 1,167 млн руб.

Сведения о восстановлении трудоспособности у пациентов с хрРТПХ, пребывающих в состоянии

«стабилизация» заболевания отсутствуют, ввиду чего влияние доли трудоспособных пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением РТПХ на общее бремя заболевания было учтено в анализе чувствительности.

Анализ чувствительности. Анализ чувствительности результатов исследования социально-экономического бремени хрРТПХ проведён по следующим параметрам: изменение целевой группы; оказание медицинской помощи пациентам с хрРТПХ в условиях дневного или круглосуточного стационара; применение в качестве 3 линии терапии наименее (метотрексат) и наиболее затратного (инфликсимаб) режима терапии; доля трудоспособных пациентов через 2 года иммуносупрессивной терапии (25–50% пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением хрРТПХ в статусе «стабилизация»).

Результаты / Results

Детская популяция. Суммарные затраты на популяцию пациентов с хрРТПХ в возрасте 12–18 лет составляют от 498,12 млн руб. до 1,487 млрд руб. в зависимости от моделируемого размера популяции и выбора режима 3-ей линии терапии (рис. 2–3).



Рис. 2. Структура затрат (руб.) в расчёте на целевую популяцию 35 пациентов в условиях наблюдения в круглосуточном стационаре и минимальной стоимости третьей линии терапии

Fig. 2. Cost structure (RUR) based on the target population of 35 patients in a hospital and the minimum cost of the third line therapy

Как видно из рис. 2–3, при расчёте бремени хрРТПХ с учётом минимальной первичной заболеваемости (35 человек в год) при выборе наименее затратного режима терапии прямые медицинские затраты оставили 37% от общего экономического бремени. При этом большая их часть — 43% (или 15,9% от общих затрат) — приходилась на расходы по профилактике и лечению. Несколько меньшими были затраты на наблюдение за пациентами: 28% от прямых медицинских затрат (или 10,4% от об-

щих затрат). Доля затрат на лекарственную терапию хрРТПХ, составляла 21% от прямых медицинских затрат (или 7,9% от общего бремени). Доля прямых немедицинских затрат составила 17% от общих затрат. При этом основной вклад вносили затраты на выплаты по инвалидности — 53,39 млн руб. (64% от прямых немедицинских затрат, или 10,7% от общих затрат). На непрямые затраты в данной группе пациентов, выраженные в потерях ВВП, приходилось 46% от суммарных затрат (229,35 млн руб. за пять лет).



Рис. 3. Структура затрат (руб.) в расчёте на целевую популяцию 82 пациентов при наблюдении в круглосуточном стационаре и максимальной стоимости третьей линии терапии
Fig. 3. Cost structure (RUR) based on the target population of 82 patients in a hospital and the maximum cost of the third line therapy

При увеличении популяции до 82 человек и рассмотрении максимальной стоимости терапии 3-й линии структура затрат несколько менялась. Доля прямых медицинских затрат увеличивалась до 51% от общего экономического бремени. При этом большая их часть — 55% (или 27,9% от общих затрат) — приходилась на стоимость лекарственной терапии хрТПХ. Расходы на профилактику и лечение осложнений составили 25% от прямых медицинских затрат (или 12,4% от общих затрат). Доля прямых не-

медицинских затрат в данном случае составила 13% от общих затрат. При этом основной вклад в данную категорию продолжали вносить выплаты по инвалидности — 125,34 млн руб. (64% от прямых немедицинских затрат, или 8,4% от общих затрат). Непрямые затраты в данной группе пациентов, выраженные в потерях ВВП, снижались до 36% от суммарных затрат (537,088 млн руб. за пять лет).

Взрослая популяция. На рис. 4–5 представлены полученные результаты.



Рис. 4. Структура затрат (руб.) в расчёте на целевую популяцию 76 пациентов при наблюдении в круглосуточном стационаре и минимальной стоимости терапии
Fig. 4. Cost structure (RUR) based on the target population of 76 patients in hospital and the minimum cost of the therapy

Таким образом, общий размер социально-экономического бремени хрТПХ во взрослой популяции пациентов составляет от 969,019 млн руб. до 3,29 млрд руб. в пятилетней перспективе.

Исходя из представленных на рис. 4–5 данных, прямые медицинские затраты при рассмотрении взрослой популяции в 76 пациентов и минимальной стоимости терапии 3-й линии составили 42% от общего экономического бремени. При этом большая их

часть — 41% (или 16,9% от общих затрат) — приходилась на расходы, связанные со стоимостью профилактики и лечения осложнений. Далее следовали затраты, связанные со стоимостью наблюдения за пациентами: затраты на данную категорию составили 29% от прямых медицинских затрат (или 12,1% от общих затрат). Доля затрат, связанных с лекарственной терапией хрТПХ, составляла 21% от прямых медицинских затрат (или 8,8% от общего бремени).



Рис. 5. Структура затрат (руб.) в расчёте на целевую популяцию 258 пациентов при наблюдении в круглосуточном стационаре и максимальной стоимости терапии

Fig. 5. Cost structure (RUR) based on the target population of 258 patients in hospital and the maximum cost of the therapy

Доля прямых немедицинских затрат составила 7% от общих затрат. При этом основной вклад в данную категорию вносили затраты на выплаты по инвалидности — 35,05 млн руб. за 5 лет (51% от прямых немедицинских затрат, или 3,6% от общих затрат). Сходная сумма — 33,52 млн руб. расходовалась на социальное обеспечение (49% прямых немедицинских затрат). На не прямые затраты в данной группе пациентов, выраженные в потерях ВВП, приходился 51% от суммарных затрат (497,896 млн руб. за пять лет).

При увеличении популяции до 174 человек и рассмотрении максимальной стоимости терапии 3-й линии структура затрат несколько менялась. Доля прямых медицинских затрат увеличивалась до 60% от общего экономического бремени. При этом большая их часть — 64% (или 38,6% от общих затрат) — приходилась на стоимость лекарственной терапии хрТПХ — 1,269 млрд руб. Расходы, связанные с профилактикой и лечением осложнений, составляли 19% от прямых медицинских затрат (или 11,4% от общих затрат). Доля прямых немедицинских затрат в данном случае составила 5% от общих затрат. При этом основной вклад в данную категорию продолжали вносить выплаты по инвалидности — 80,5 млн руб. за 5 лет (51% от прямых немедицинских затрат, или 2,4% от общих затрат). Непрямые затраты в данной группе пациентов, выраженные в потерях ВВП, снижались до 35% от суммарных затрат (1,139 млрд руб. за пять лет).

Проведённый анализ чувствительности к изменению ключевых параметров модели как во взрослой, так и в детской популяции показал, что прямые немедицинские затраты менялись незначительно. Основные изменения в размере общего экономического бремени наблюдались в случае изменения размера целевой популяции, а также в стоимости терапии.

Выводы и рекомендации / Conclusions and recommendations

Результаты проведённого исследования продемонстрировали, что бремя хрТПХ в РФ в 5-летней перспективе в детской и взрослых популяциях несколько различаются. Так, в детской популяции пациентов бремя составляет от 475 млн до 1,48 млрд руб., а во взрослой — от 903 млн руб. до 3,3 млрд руб. Совокупное бремя хрТПХ в РФ в 5-летней перспективе составляет от 1,4 до 4,8 млрд руб. Значимый разброс затрат связан с дефицитом данных, касающихся реальной клинической практики оказания медицинской помощи указанной группе пациентов в различных регионах РФ. При этом анализ чувствительности продемонстрировал, что максимальное влияние на точность результата оказывают данные о количестве пролеченных пациентов, минимальное — сведения о форме оказания медицинской помощи (дневной — круглосуточный стационар).

Анализ структуры затрат показал, что основные затраты как в детской, так и во взрослой популяциях связаны с потерями ВВП вследствие нетрудоспособности лиц экономически активного возраста (пациенты или их родители). Среди затрат системы здравоохранения — как у детей, так и у взрослых основные затраты связаны с профилактикой и лечением осложнений лекарственной терапии хрТПХ.

Таким образом, проведённый клинико-экономический анализ продемонстрировал, что с хрТПХ после аллогенной трансплантации костного мозга ассоциированы значительные потери как системы здравоохранения, так и государства в целом, что требует разработки новых стратегий профилактики хрТПХ, которые позволят обеспечить лучшие как гуманитарные, так и экономические результаты.

Ограничения исследования / Limitations of the study: отсутствие данных о выживаемости пациентов более, чем в 5-летней перспективе не позволяет

делать прогноз затрат при большем горизонте моделирования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование

Данное исследование было профинансировано компанией АО «Санофи Россия».

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Колбин А. С.* — разработка концепции исследования, редактирование текста; *Гомон Ю. М.* — построение модели, написание текста; *Проскурин М. А.* — расчёты и анализ полученных данных; *Балыкина Ю. Е.* — расчёты, написание текста.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: [0000-0002-1919-2909](https://orcid.org/0000-0002-1919-2909)

РИНЦ SPIN-код: 7966-0845

Гомон Юлия Михайловна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: [0000-0001-7704-9900](https://orcid.org/0000-0001-7704-9900)

РИНЦ SPIN-код: 1839-9558

Проскурин Максим Александрович — ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики — процессов управления, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: [0000-0002-9468-0953](https://orcid.org/0000-0002-9468-0953)

РИНЦ SPIN-код: 7406-2352

Балыкина Юлия Ефимовна — к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: [0000-0003-2143-0440](https://orcid.org/0000-0003-2143-0440)

РИНЦ SPIN-код: 1886-5256

ADDITIONAL INFORMATION

Financing

This study was funded by Sanofi Russia JSC.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Kolbin AS* — conception, edition of the manuscript text; *Gomon YuM* — modelling, writing; *Proskurin MA* — calculation and analysis; *Balykina JE* — calculation, writing.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey S. Kolbin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine SPbSMU named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: [0000-0002-1919-2909](https://orcid.org/0000-0002-1919-2909)

RSCI SPIN code: 7966-0845

Yulia M. Gomon — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine SPbSMU named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: [0000-0001-7704-9900](https://orcid.org/0000-0001-7704-9900)

RSCI SPIN code: 1839-9558

Maksim A. Proskurin — Assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: [0000-0002-9468-0953](https://orcid.org/0000-0002-9468-0953)

RSCI SPIN code: 7406-2352

Yulia M. Gomon — PhD, Cand. Sci. (Physics and Mathematics), Department of control processes, faculty of applied mathematics, Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: [0000-0003-2143-0440](https://orcid.org/0000-0003-2143-0440)

RSCI SPIN code: 1886-5256

Список литературы / References

1. Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Sep;48(9):1161-7. doi: 10.1038/bmt.2013.51.
2. Transplant Activity Survey. The European Society for Blood and Marrow Transplantation Web site. Available at: <https://www.ebmt.org/registry/transplant-activity-survey>. Accessed April 24, 2024
3. Онкогематологическая помощь взрослому населению в России: социально-экономическое исследование. 2021. [Oncogematologicheskaya pomoshch vuzrosloму naseleniyu v Rossii: socialno-economiche issledovanie (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3Aekkh>. Ссылка активна на 25.04.2024.
4. EBMT Transplant Activity Survey: List of reporting transplant centers in 2022, Available at: <https://www.ebmt.org/annual-report-2022>. Accessed April 24, 2024
5. Мачнева Е.Б., Панарина В.Ю., Алиев Т.З., и др. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: основные характеристики, патогенетические механизмы, стратегии терапии и проблемы клинической практики. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020;7(2):94-111. [Machneva EB, Panarina VYu, Aliev TZ, et al. Chronic "graft versus host" disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: basic characteristics, pathogenetic mechanisms, treatment strategies and problems of clinical practice. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(2):94-111 (In Russ.)]. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-94-111.
6. DeFilipp Z, Alousi AM, Pidala JA, et al. Nonrelapse mortality among patients diagnosed with chronic GVHD: an updated analysis from the Chronic GVHD Consortium. *Blood Adv*. 2021 Oct 26;5(20):4278-4284. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004941.
7. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9:215-233. doi: 10.1053/bbmt.2003.50026.
8. Fiuzza-Luces C, Simpson RJ, Ramirez M, et al. Physical function and quality of life in patients with chronic GvHD: a summary of preclinical and clinical studies and a call for exercise intervention trials in patients. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jan;51(1):13-26. doi: 10.1038/bmt.2015.195.
9. Yu J, Judy JT, Parasuraman S, et al. Inpatient Healthcare Resource Utilization, Costs, and Mortality in Adult Patients with Acute Graft-versus-Host Disease, Including Steroid-Refractory or High-Risk Disease, following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Mar;26(3):600-605. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.10.028.
10. Scheid C, Kudernatsch R, Eckart M, et al. Treatment Pathways and Health Outcomes of German Patients with Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Health Claims Data Analysis. *Drugs Real World Outcomes*. 2022 Dec;9(4):577-588. doi: 10.1007/s40801-022-00320-8.
11. Im A, Pusic I, Onstad L, et al. Patient-reported treatment response in chronic graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2024 Jan 1;109(1):143-150. doi: 10.3324/haematol.2023.282734.
12. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Свешникова Н.Д. Анализ стоимости болезни проблемы и пути решения. *Педиатрическая фармакология*. 2011. 8(3):6-12. [Omelyanovsky VV, Avxentyeva MV, Derkach EV, Sveshnikova ND. Analysis of the cost of the disease — problems and solutions. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(3):6-12. (In Russ.)].
13. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2023 г. No 2353 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов». [Postanovleniye Pravitelstva RF ot 28 dekabrya 2023 g. No 2353 «O Programme gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoj pomoshchi na 2024 god i na planovyy period 2025 i 2026 godov» (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3AekjJ>. Ссылка активна на 25.04.2024.
14. Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv (In Russ.)]. Доступно по: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx> Ссылка активна на 25.04.2024.
15. Портал государственных закупок. [Portal gosudarstvennykh zakupok (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3Aekjq>. Ссылка активна на 25.04.2024.
16. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 13 февраля 2018 г. № 86н «Об утверждении классификации технических средств реабилитации (изделий) в рамках федерального перечня реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду, утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2005 г. N 2347-р». [Prikaz Ministerstva truda i sotsialnoy zashchity RF ot 13 fevralya 2018 g. № 86n «Ob utverzhdenii klassifikatsii tekhnicheskikh sredstv reabilitatsii (izdeliy) v ramkakh federalnogo perechnya reabilitatsionnykh meropriyatiy, tekhnicheskikh sredstv reabilitatsii i uslug, predostavlyayemykh invalidu, utverzhdennogo rasporyazheniyem Pravitelstva Rossiyskoy Federatsii ot 30 dekabrya 2005 g. N 2347-r» (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71797812/>. Ссылка активна на 25.04.2024
17. Школа для врачей-гематологов с международным участием «Актуальные вопросы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: фокус на терапии осложнений». ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, 15-16.06.2022. [Shkola dlya vrachey-gematologov s mezhnunarodnym uchastiyem «Aktualnyye voprosy transplantatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok: fokus na terapii oslozhneniy». PSPBGMU im. I.P. Pavlova. 15-16.06.2022. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3Aekja>. Ссылка активна на 25.04.2024.
18. Haroun E, Agrawal K, Leibovitch J, et al. Chronic graft-versus-host disease in pediatric patients: Differences and challenges. *Blood Rev*. 2023 Jul;60:101054. doi: 10.1016/j.blre.2023.101054.
19. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Mar;21(3):389-401.e1. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
20. Schleicher O, Horndasch A, Krumbholz M, et al. Patient-reported long-term outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric chronic myeloid leukemia. *Front Oncol*. 2022 Sep 29;12:963223. doi: 10.3389/fonc.2022.963223. Erratum in: *Front Oncol*. 2022 Dec 15;12:1116757.
21. Moiseev IS, Morozova EV, Bykova TA, et al. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in steroid-refractory graft-versus-host disease in children and adults. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Jul;55(7):1379-1387. doi: 10.1038/s41409-020-0834-4.
22. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2024 Feb;11(2):e147-e159. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00342-3.
23. Протоколы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / Под ред. В. Г. Савченко. — М.: Практика, 2020. — 320 с. [Protokoly transplantatsii allogennykh gemopoeticheskikh stvolovykh kletok. Ed by VG Savchenko. Moscow: Praktika; 2020 (In Russ.)]. ISBN 978-5-89816-178-1.
24. Ferreira AM, Szor RS, Molla VC, et al. Long-Term Follow-Up of Ruxolitinib in the Treatment of Steroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther*. 2021 Sep;27(9):777.e1-777.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2021.06.002.
25. Michonneau D, Quignot N, Jiang H, et al. Clinical and economic burden associated with graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation in France. *Bone Marrow Transplant*. 2023 May;58(5):514-525. doi: 10.1038/s41409-023-01930-8.
26. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013 Aug 15;9(1):30. doi: 10.1186/1710-1492-9-30.
27. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
28. Ward LM, Ma J, Lang B, et al. Bone Morbidity and Recovery in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Six-Year Prospective Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2018 Aug;33(8):1435-1443. doi: 10.1002/jbmr.3447.

29. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014 May 15;4(5):e004587. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004587.
30. Valderhaug TG, Hjeltnes J, Rollag H, et al. Reduced incidence of new-onset posttransplantation diabetes mellitus during the last decade. *Transplantation*. 2007 Nov 15;84(9):1125-30. doi: 10.1097/01.tp.0000287191.45032.38.
31. Приказ МЗ РФ «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при СД 2 типа» от 1 октября 2020 года N 1054н. [Приказ МЗ РФ «Ob utverzhdenii standartov meditsinskoj pomoshchi vzroslym pri SD 2 tipa» ot 1 oktyabrya 2020 goda N 1054n. (In Russ.)]. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/566006443>. Ссылка активна на 25.04.2024.
32. Feroze KB, Zeppieri M, Khazaeni L. Steroid-Induced Glaucoma. 2023 Jul 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
33. Моисеев И.С. Совершенствование методов профилактики и лечения РТПХ. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д. м. н. — М.; 2019. [Moiseyev IS. Sovershenstvovaniye metodov profilaktiki i lecheniya RTPKh. Avtoreferat dissertatsii na soiskaniye uchenoy stepeni doktora meditsinskikh nauk. Moscow; 2019. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3AekgA>. Ссылка активна на 25.04.2024.
34. Приказ Минтруда и соцзащиты РФ от 27 августа 2019 г. N 585н (Зарегистрировано в Минюсте России 18 ноября 2019 г. N 56528) «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы». [Приказ Mintruda i sotszashchity RF ot 27 avgusta 2019 g. N 585n. (Zaregistrirovano v Minyuste Rossii 18 noyabrya 2019 g. N 56528) «O klassifikatsiyakh i kriteriyakh. ispolzuyemykh pri osushchestvlenii mediko-sotsialnoy ekspertizy grazhdan federalnymi gosudarstvennymi uchrezhdeniyami mediko-sotsialnoy ekspertizy» (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3Aekhg>. Ссылка активна на 25.04.2024.
35. Федеральный закон «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации» от 15.12.2001 N 166-ФЗ в редакции от 25.12.2023. [Federalnyy zakon «O gosudarstvennom pensionnom obespechenii v Rossiyskoy Federatsii» ot 15.12.2001 N 166-FZ v redaktsii ot 25.12.2023 (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3Aekhz>. Ссылка активна на 25.04.2024.
36. Федеральный закон от 28.12.2013 N 442-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации». [Federalnyy zakon ot 28.12.2013 N 442-FZ (red. ot 25.12.2023) «Ob osnovakh sotsialnogo obsluzhivaniya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii» (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3AekiH>. Ссылка активна на 25.04.2024.
37. Распоряжение Комитета по социальной политике Санкт-Петербурга от 15.12.2023 № 3777-р «Об утверждении тарифов на социальные услуги, предоставляемые поставщиками социальных услуг в Санкт-Петербурге, на 2024 год». [Rasporyazheniye Komiteta po sotsialnoy politike Sankt-Peterburga ot 15.12.2023 № 3777-r «Ob utverzhdenii tarifov na sotsialnyye uslugi. predostavlyayemye postavshchikami sotsialnykh uslug v Sankt-Peterburge. na 2024 god» (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3AekiX>. Ссылка активна на 25.04.2024.
38. Федеральная служба государственной статистики. Трудовые ресурсы, занятость и безработица. [Federalnaya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Trudovyye resursy. zanyatost i bezrobotitsa (In Russ.)]. Доступно по: https://rosstat.gov.ru/labour_force. Ссылка активна на 25.04.2024.
39. Федеральная служба государственной статистики. [Federalnaya sluzhba gosudarstvennoy statistiki (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3Aekj4>. Ссылка активна на 25.04.2024.
40. Федеральная служба государственной статистики [Federalnaya sluzhba gosudarstvennoy statistiki (In Russ.)]. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. Ссылка активна на 25.04.2024.



Единая медицинская информационно-аналитическая система (ЕМИАС) как инструмент для нового уровня понимания и диагностики приверженности фармакотерапии у пациентов, перенёсших инфаркт миокарда, в амбулаторной практике г. Москвы

© Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Шкребнёва И. И., Ключев Д. А., Саакова Л. Н., Оваева А. О.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация
ГБУЗ «Городская поликлиника №2 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Мировое сообщество всё чаще использует информацию о реализации пациентами выписанных рецептов на лекарственные препараты, как доминирующий метод оценки приверженности фармакотерапии, что послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель. Адаптировать существующий международный опыт применения цифровых технологий для оценки приверженности фармакотерапии к реальным условиям отечественного здравоохранения на амбулаторном этапе.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование приверженности статинотерапии пациентов, перенёсших инфаркт миокарда (ИМ), на базе крупного амбулаторного учреждения г. Москвы, состоявшее из 2-х этапов: 1-й этап — обобщение международного опыта изучения приверженности с применением метода учёта реализованных рецептов; 2-ой этап — апробация метода учёта реализации электронных рецептов (УРЭР) для оценки приверженности. Производился расчёт доли дней, обеспеченных статинотерапией (показатель PDC) за 12-месячный период наблюдения. Объект исследования — электронные медицинские карты пациентов (регистрация данных демографии, анамнеза, липидного профиля, рецептурных назначений статинов), находившихся на диспансерном наблюдении после перенесённого ИМ за период с 1 января по 31 декабря 2022 г. Согласно критериям отбора было включено 109 пациентов.

Результаты. Анализ международного опыта показал, что метод учёта реализованных рецептов получил широкую распространённость в последние десятилетия в зарубежных странах и зарекомендовал себя как объективный, неинвазивный и дешёвый метод оценки приверженности. Изучение приверженности статинотерапии у постинфарктных больных методом УРЭР выявило среднее значение PDC = $63,0 \pm 29,7\%$. Оптимально приверженными статинотерапии ($PDC \geq 80\%$) на протяжении всего периода наблюдения оказались 38% пациентов. При отдельной оценке PDC за 1-е и 2-е полугодия периода наблюдения обнаружено, что доля больных с оптимальной приверженностью уменьшилась на 17,6% ($p=0,04$). Приверженность коррелировала с эффективностью статинотерапии — более выраженное снижение ХС-ЛПНП наблюдалось у пациентов с $PDC \geq 80\%$ по сравнению с недостаточно приверженными ($-1,47 \pm 1,09$ против $-0,96 \pm 1,16$ ммоль/л; $p=0,043$).

Заключение. Проведённое исследование продемонстрировало работоспособность и информативность метода УРЭР в практике отечественного амбулаторного звена. Данный метод, при условии его доработки, может быть интегрирован в ЕМИАС для рутинной оценки врачами приверженности пациентов фармакотерапии.

Ключевые слова: ЕМИАС; инфаркт миокарда; приверженность лечению; статинотерапия; учёт реализованных рецептов; PDC; амбулаторное лечение; доля обеспеченных дней

Для цитирования: Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Шкребнёва И. И., Ключев Д. А., Саакова Л. Н., Оваева А. О. Единая медицинская информационно-аналитическая система (ЕМИАС) как инструмент для нового уровня понимания и диагностики приверженности фармакотерапии у пациентов, перенёсших инфаркт миокарда, в амбулаторной практике г. Москвы. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):16–32. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-16-32>. EDN: BGSXJG.

Поступила: 15.05.2024. В доработанном виде: 30.05.2024. Принята к печати: 05.06.2024. Опубликовано: 25.06.2024.

Electronic medical information and analytical system (EMIAS) as a tool for the new level of understanding and diagnosis of medication adherence in patients with myocardial infarction in primary care practice in Moscow

© Sergey B. Fitilev, Alexander V. Vozzhaev, Irina I. Shkrebniova, Dmitry A. Kliuev, Liusine N. Saakova, Anna O. Ovaeva
Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

Abstract. Introduction. The global community is increasingly using patients' prescription claims data as a dominant method for assessing medication adherence, which encouraged us to conduct this study.

Aim. To adapt the existing international experience of using digital technologies to measure medication adherence to the routine practice of domestic health care at the outpatient level.

Methods. We conducted a retrospective study of adherence to statin therapy in patients with myocardial infarction (MI) at a large primary care clinic in Moscow, which included 2 stages: 1st stage — compilation of international experience on medication adherence studies using pharmacy dispensing records; 2nd stage — testing the method of electronic prescription refill record to measure adherence. We calculated the proportion of days covered (PDC) by statin therapy over a 12-month period following MI. Data on demography, anamnesis, lipid profile, and statin prescriptions were obtained from the electronic medical records of patients with acute MI from January 1 — December 31, 2022. A total of 109 patients were included according to the prespecified selection criteria.

Results. An analysis of international experience demonstrated that the pharmacy dispensing record method has become widespread in recent decades in foreign countries and has established itself as an objective, noninvasive, and inexpensive method for measuring medication adherence. The study of adherence to statin therapy in post-MI patients using the electronic prescription refill record method revealed a mean PDC = $63.0 \pm 29.7\%$. Optimal adherence ($PDC \geq 80\%$) throughout the 12-month follow-up period was noted in 38% of patients. When PDC was calculated separately for the 1st and 2nd half year, it was found that the proportion of patients with optimal adherence decreased by 17.6% ($p=0.04$). Adherence correlated with the efficacy of statin therapy — a more pronounced reduction of LDL-C was observed in patients with $PDC \geq 80\%$ compared with those who were insufficiently adherent (-1.47 ± 1.09 vs -0.96 ± 1.16 mmol/L; $p=0.043$).

Conclusion. This study demonstrated the efficiency and information value of an electronic prescription refill record system for domestic primary care. After operational tuning, the proposed method can be integrated into EMIAS for routine medication adherence assessment.

Keywords: EMIAS; medication adherence; myocardial infarction; pharmacy refill records; prescription claims data; statin therapy; PDC; ambulatory treatment; proportion of days covered

For citations: Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA, Saakova LN, Ovaeva AO. Electronic medical information and analytical system (EMIAS) as a tool for the new level of understanding and diagnosis of medication adherence in patients with myocardial infarction in primary care practice in Moscow. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(2):16-32. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-16-32>. EDN: BGSXJG.

Received: 15.05.2024. **Revision received:** 30.05.2024. **Accepted:** 05.06.2024. **Published:** 25.06.2024.

Введение / Introduction

Проблема эффективности фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) исторически поэтапно включала научные исследования, посвящённые приверженности врачей клиническим рекомендациям (КР) и приверженности пациентов рекомендациям врачей. На первый взгляд, обе составляющие подчинялись здравому смыслу — эффективность фармакотерапии практически полностью зависела от правильного выполнения рекомендаций, и проблема могла показаться несколько надуманной.

Однако уже первые зарубежные исследования показали полную несостоятельность («collective failure») в реальной клинической практике соответствия врачебных назначений актуальным стандартам лечения [1, 2]. Куда как более интересным являлся факт, что для приведения в соответствие этих характеристик мировому и отечественному медицинскому сообществу потребовалось более двух десятков лет, на протяжении которых были проведены

сотни фундаментальных исследований, в результате чего удалось увеличить процент выполнения актуальных КР врачами с 50 до 80% [3–12].

Необходимо признать, что на этой победоносной ноте процесс повышения эффективности фармакотерапии ССЗ в значительной степени затормозился, и на первое место вышла вторая детерминанта — приверженность пациентов рекомендациям врачей, которая в настоящее время по данным зарубежных и отечественных исследователей не превышает 50–60% среди больных с различными хроническими заболеваниями, включая ССЗ [13–17].

Этот факт не может не вызывать недоумения, поскольку ещё в 2003 г. Всемирной организацией здравоохранения были опубликованы материалы, досконально характеризующие всесторонние аспекты проблемы низкой приверженности пациентов врачебным рекомендациям, а проблема неприверженности фармакотерапии остаётся актуальной до настоящего времени [18].

Исторически, много усилий, в принципе обоснованных, было потрачено на изучение вопросов клас-

сификации различных типов приверженности пациентов и методов их оценки [19–21]. В связи с этим нельзя не отметить определённый вклад в этот процесс российских учёных [22–25]. Также в отечественной литературе представлены немногочисленные данные об изучении влияния приверженности пациентов на клинические исходы хронических неинфекционных заболеваний, а методам коррекции неприверженности вообще посвящены единичные исследования [26–29].

Следует отметить, что наиболее распространённым в отечественных исследованиях способом выявления и оценки приверженности пациентов фармакотерапии является метод анкетирования (различные опросники и шкалы), достаточно обременительный и сложный для использования в реальной клинической практике, и как следствие, распространившийся на ограниченные популяции пациентов в отдельных амбулаторных учреждениях, что не могло повлиять на состояние вопроса в целом. Наряду с этим мировой опыт изучения этой проблемы показал эффективность использования цифровых технологий, которые позволили апеллировать к неограниченным электронным медицинским системам и базам данных, включающим в том числе информацию о реализации пациентами выписанных рецептов на лекарственные препараты (ЛП) [30–33].

Основываясь на данной тенденции, а также имея в своём распоряжении доступ к Единой медицинской информационно-аналитической системе (ЕМИАС), отвечающей самым высоким стандартам электронной медицинской документации, нами была поставлена **цель** — адаптировать существующий международный опыт применения цифровых технологий для оценки приверженности пациентов фармакотерапии к реальным условиям отечественного здравоохранения на амбулаторном этапе. Работа состояла из **2-х этапов**:

1. Обобщение международного опыта проведения исследований по изучению приверженности пациентов с ССЗ фармакотерапии, основанных на методах учёта выписанных ЛП и реализованных рецептов, для разработки перспективных научных программ в отечественной амбулаторной практике.
2. Апробация метода учёта реализации электронных рецептов (УРЭР) для оценки приверженности фармакотерапии среди пациентов, перенёвших инфаркт миокарда (ИМ), с целью определения его научно-практической значимости в условиях реальной клинической практики амбулаторно-поликлинического звена.

В рамках **первого этапа**, используя в качестве основной поисковой платформы «PubMed», был проанализирован опыт проведения зарубежных исследований по изучению приверженности кардиологических больных рекомендованному лечению. Стало очевидным, что использование инструментов их проведения существенным образом сместилось от «анкетных технологий» в область цифровых электронных баз данных. Можно выделить несколько принципиально важных направлений в отношении, в частности, применения метода учёта реализованных рецептов:

1. методические аспекты применения данного подхода к оценке приверженности фармакотерапии;
2. оценка приверженности пациентов различным фармакологическим группам для лечения ССЗ;
3. изучение факторов неприверженности фармакотерапии;
4. оценка влияния приверженности на суррогатные критерии течения ССЗ и риск неблагоприятных исходов;
5. использование метода учёта реализованных рецептов в государственных глобальных социальных программах по выявлению уровня приверженности пациентов с ССЗ.

1. Методические аспекты оценки приверженности фармакотерапии посредством учёта реализованных рецептов.

Метод учёта выписанных ЛП и реализованных рецептов относится к косвенным методам оценки приверженности фармакотерапии. Данный метод получил широкую распространённость в последние десятилетия в зарубежных странах в связи с тем, что стали доступны массивные базы данных на основе различных электронных систем, имплементированных в рутинную медицинскую и фармацевтическую деятельность. В англоязычной литературе метод, как правило, описывается терминами «*patient refill record*», «*pharmacy refill data*» или «*prescription claims data*».

В рамках применения метода учёта реализованных рецептов ещё в начале 2000-х годов было предложено более 10-ти различных расчётных показателей, однако наибольшую известность и востребованность среди них получили «коэффициент владения лекарственным препаратом» (англ. Medication Possession Ratio; MPR) и «доля обеспеченных дней» (англ. Proportion of Days Covered; PDC), отражающие «обеспеченность» отдельного пациента или когорты больных назначенными ЛП [34, 35]. Формулы расчёта данных показателей мы уже приводили в одной из наших предыдущих публикаций [15]. В частности,

PDC в % для каждого пациента — это отношение общего количества дней, обеспеченных рецептами на ЛП, в определённом временном периоде к количеству дней в данном периоде, умноженное на 100. Принцип расчёта довольно прост, однако далеко не всегда подробно описывается авторами в публикациях, возможно по причине того, что, несмотря на простоту формулы, содержит в себе целый ряд технических и методологических аспектов, которые заслуживают отдельной публикации. Например, выбор индексной даты (дата назначения ЛП или первого отпуска по рецепту), учёт госпитализаций (включать или исключать из периода наблюдения дни в стационаре), порядок учёта запаса ЛП в случае раннего его пополнения, порядок учёта изменений в назначениях (наименование ЛП, режим дозирования), выбор критериев (порога) оптимальной приверженности, порядок оценки приверженности к нескольким ЛП одновременно и т. д.

В целом метод учёта реализованных рецептов зарекомендовал себя как объективный, неинвазивный и дешёвый метод оценки приверженности, применимый как в научных исследованиях, так и в условиях реальной клинической практики [36]. Несмотря на определённые ограничения и допущения, приверженность, измеренная данным методом, коррелирует с клиническими исходами, что было показано в большом количестве исследований на разных популяциях пациентов [34, 37, 38]. При этом именно показатель PDC считается одним из самых надёжных для оценки приверженности при хронических заболеваниях, а стандартный порог оптимальной приверженности на уровне 80% предполагает максимальную клиническую пользу от терапии [39–41]. Это достаточно точный метод измерения приверженности в реальной клинической практике, не подверженный влиянию «социальной желательности» (*англ.* social desirability) и систематической ошибке «смещение воспоминаний» («предвзятость отзыва»), характерных для анкетных методов [42].

Важно отметить, что методология расчёта PDC была валидирована по отношению к прямым методам оценки приверженности, включая определение концентрации ЛП в крови [39, 43].

2. Оценка приверженности различным фармакологическим группам пациентов с ССЗ.

Анализ литературных данных выявил достаточный интерес исследователей различных стран к методу учёта реализованных рецептов как инструмента изучения приверженности лечению среди пациентов с различными ССЗ.

Так, например, в Италии методом PDC изучалась приверженность фиксированной комбинации (ФК) небиволол/зофеноприл среди 1745 пациентов с артериальной гипертензией (АГ), которым впервые прописали такую терапию в период с 2011 по 2020 гг. Выявлено большое количество неприверженных больных: средний PDC составил лишь 39%, у 57% пациентов он был менее 40% [44]. Примечательно, что в 2019 г. в Италии было 29000 человек, которые получали эту комбинацию.

В этой же стране оценивалась приверженность 100422 пациентов, выписанных после госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) в период с 2000 по 2012 гг. [45]. Рассчитывался показатель PDC ($\geq 80\%$) по отношению к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторам рецепторов ангиотензина II типа (БРА), бета-адреноблокаторам (БАБ), антагонистам минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в виде моно-, двойной или тройной терапии. Установлено, что у пациентов, находящихся на монотерапии, PDC составил $78 \pm 22\%$ для иАПФ/БРА, $69 \pm 29\%$ — для БАБ и $54 \pm 29\%$ — для АМКР. PDC для двойной комбинации иАПФ/БРА+БАБ оказался равным $63 \pm 31\%$, для иАПФ/БРА+АМКР — $41 \pm 29\%$, для БАБ+АМКР — $40 \pm 26\%$. Тройная терапия также не пользовалась популярностью среди больных СН (PDC = $42 \pm 28\%$).

Несколько позже были проанализированы пациенты, госпитализированные по поводу СН и их приверженность двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), гиполипидемической терапии (ГЛТ) и иАПФ/БРА в период с 2009 по 2015 гг. (12938 пациентов) [35]. Приверженность лечению была признана неудовлетворительной.

Авторы США изучили пациентов ($n=897$) в возрасте 65 лет, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности с нарушенной фракцией выброса (СНнФВ), в период с октября 2015 г. по сентябрь 2018 г., которым при выписке был рекомендован сакубитрил/валсартан. Приверженность АРНИ оценивали с помощью показателя PDC в течение 90 дней после выписки из стационара. Выяснилось, что только у 32,9% доля реализованных рецептов равнялась 80% [46].

Норвежские исследователи изучали долгосрочную приверженность по PDC (пороговое значение 80%) в отношении БАБ, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС), АМКР среди пациентов 18–80 лет с первым диагнозом СН в период с 2014 по 2020 гг. Доля приверженных пациентов в течение первых 12 месяцев после начала

лечения была 83, 81, 84 и 61% по отношению к БАБ, иАПФ/БРА, АРНИ и АМКР, тогда как только 42% и 5% больных следовали двойной и тройной терапии СН. Через 2–5 лет от начала лечения приверженность снизилась с 58 до 38%, с 57 до 37% и с 31 до 15% для БАБ, иРААС и АМКР соответственно. В группе иРААС она была выше для АРНИ, чем для иАПФ и БРА [38].

Иное отношение к лечению продемонстрировали бельгийские пациенты (766 человек), получавшие пероральные антикоагулянты (ПОАК) в основном при инсульте и мерцательной аритмии. Оценка приверженности лиц, длительно получавших ПОАК, осуществлялась методом MPR на основе данных 158 внебольничных аптек Фландрии. Медианное MPR составило 95,2% (IQR=87,8–99,7). Примечательно, что две трети пациентов на терапии ПОАК при этом сообщили о возникновении побочных эффектов от приёма препаратов, однако убеждения о необходимости лечения перевешивали проблемы безопасности [47].

В США были фактически получены эти же данные на 139 пациентах. Приверженность ПОАК была также высокой — $0,88 \pm 0,25$ [48]. Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий в Швейцарии, наоборот, продемонстрировали недостаточную приверженность ПОАК — треть из них оказались неприверженными [49].

Неожиданными оказались результаты израильских авторов, которые обследовали 1600 пациентов, начавших терапию ингибиторами пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9i) в период с января 2016 г. по декабрь 2019 г. [50]. Использовался метод PDC за 12-месячный период наблюдения. Приём эволокумаба в дозе 140 мг был начат 50,7% пациентов, алирокумаба в дозе 75 мг — 29,5% и 150 мг — 19,8% больных. Средний показатель PDC за 1 год терапии составил 56%, только у 29% пациентов он был выше 80%.

Интересные данные были получены американскими учёными в отношении пациентов, перенёсших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с установкой стента с лекарственным покрытием с 2010 по 2017 гг., которым были назначены ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Приверженность измерялась в течение 185 дней с использованием PDC [51]. Обнаружили, что, хотя приверженность к антиагрегантам в целом была высокой, пациенты, начавшие лечение прасутгелом или тикагрелором, как правило, имели более низкую приверженность по сравнению с теми, кто лечился оригинальным клопидогрелом.

3. Факторы риска неприверженности пациентов.

Было установлено, что женщины и пожилые пациенты, перенёсшие инфаркт миокарда (ИМ), реже получали ГЛТ в Швейцарии [37].

Женский пол, пожилой возраст, психические расстройства, заболевания почек, астма и сопутствующее лечение препаратами, не относящимися к терапии, влияющей на прогноз, были факторами, связанными с плохой приверженностью итальянских пациентов, перенёсших ИМ [52]. Наблюдалась сильная связь между местом начала острого ИМ и приверженностью: пациенты с внутригоспитальным острым ИМ на 46% с меньшей вероятностью придерживались лечения во время 6-месячного наблюдения по сравнению с пациентами с внегоспитальным острым ИМ (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,47–0,62; $p < 0,001$).

По данным многомерного анализа, у турецких пациентов с диагнозом ИМ без стойких подъёмов ST (ИМбпST), получающих высокоинтенсивное лечение статинами, наблюдались более высокие показатели несоблюдения режима лечения по сравнению с ИМпST (ОШ 1,685; 95% ДИ 1,412–2,012; $p < 0,01$ против ОШ 1,344; 95% ДИ 1,147–1,574; $p < 0,01$). Пациенты с опытом предыдущего лечения статинами имели более низкие показатели несоблюдения режима лечения (ОШ 0,437; 95% ДИ 0,346–0,553; $p < 0,01$) [53].

Мужской пол (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,25–1,62) и белая раса (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,18–1,55) были связаны с высокой приверженностью статинам среди пожилых американских пациентов, перенёсших ИМ [54].

Была сформулирована модель риска для прогнозирования несоблюдения приёма статинов после анализа 19942 пациентов Новой Зеландии, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС) с декабря 2013 г. по ноябрь 2017 г. [55]. Независимыми факторами риска MPR < 0,8 оказались: пациенты молодого возраста (<45 лет), женщины, неблагополучные этнические группы (маори, пацификанцы), низкий социально-экономический статус, к моменту госпитализации не получавшие статинов и имевшие высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), а также отсутствие коронарной реваскуляризации во время терапии ОКС.

4. Влияние приверженности на исходы и суррогатные показатели ССЗ.

Международными авторами проведён ряд исследований, посвящённых влиянию степени приверженности пациентов, определённой методом учёта реализованных рецептов, на исходы ИМ [37, 46, 54, 56, 57].

Так, используя большую базу данных по оказанию медицинских услуг, были отобраны пациенты, госпитализированные с ИМ с 2012 по 2015 гг. ($n=4349$) в Швейцарии. Отношение между MPR и риском основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) и смерти было оценено с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. У пациентов с высокой приверженностью (MPR 80% и выше) ДАТ, ГЛТ и иАПФ/БРА значительно снижался риск смерти от всех причин и MACE. Более того, был сделан вывод, что тесное сотрудничество между аптечными работниками и врачами необходимо начинать на ранних этапах амбулаторного наблюдения за больными, перенёвшими ИМ. Установлено, что низкая или частичная приверженность приёму статинов, оценённая за период 360 дней после ИМ, связана с увеличением смертности (низкая приверженность: скорректированное HR 1,12; 95% ДИ 1,01–1,25; частичная приверженность: скорректированное HR 1,22; 95% ДИ 1,12–1,32) [37].

Низкая приверженность терапии статинами имела также значительную связь со смертностью от всех причин при ОКС [54]. Неоптимальному достижению целевых значений ХС-ЛПНП при приёме PCSK9i также способствовала низкая обеспеченность пациентов этими лекарствами с течением времени [50].

Исследование, посвящённое изучению гендерных различий в частоте назначения статинов и соблюдении режима лечения, установило, что американские пациенты женского пола с заболеваниями периферических артерий или ишемической цереброваскулярной болезнью, имели более низкие шансы на получение каких-либо статинов, хотя оптимальная приверженность этой группе препаратов ($PDC \geq 80\%$) была связана с более низкими рисками ИМ (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,59–0,98) и смерти (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,48–0,97) через 12 месяцев при использовании любого статина [57].

В корейском исследовании, посвящённом анализу приверженности (по PDC) фиксированных (ФК) и нефиксированных комбинаций (НФК) БРА + статинов за период 540 дней превосходство ФК по сокращению смерти от всех причин не было доказано [56]. Корейские учёные также показали, что пациенты с острым ИМ и деменцией имели значительно более высокий риск смертности от всех причин (ОР 2,49; 95% ДИ 2,34–2,66; $p<0,001$) и более низкий MPR по аспирину (21,9 против 42,8%; $p<0,001$) по сравнению с больными без деменции [58]. Многофакторный анализ выявил, что деменция (ОР 1,64; 95% ДИ 1,53–

1,75; $p<0,001$) и плохая приверженность лечению (ОР 1,60; 95% ДИ 1,49–1,71; $p<0,001$) имеют существенное значение по влиянию на смертность пациентов с острым ИМ.

Американскими специалистами было продемонстрировано, что на каждые 5% увеличения PDC у пациентов с СНнФВ, которым был рекомендован сакубитрил/валсартан, наблюдалось значительное снижение количества повторных госпитализаций (ОР 0,98; 95% ДИ 0,97–0,99) и смертей (ОР 0,96; 95% ДИ 0,94–0,97) через 1 год [46].

Аналогичные данные были получены в Италии в отношении приверженности ДАТ, ГЛТ и иАПФ/БРА у пациентов с СН. По сравнению с пациентами с $PDC<80\%$, больные с PDC, превышающим 80%, имели значительно более низкий скорректированный риск повторной госпитализации по любой причине (ОР 0,66; 95% ДИ 0,48–0,89) и смерти (ОР 0,42; 0,22–0,79) через 90 дней и через 1 год (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56–0,86 и ОР 0,53; 95% ДИ 0,38–0,74, соответственно) [35].

5. Использование метода учёта реализованных рецептов в государственных глобальных социальных программах по выявлению уровня приверженности пациентов с ССЗ.

Проблема приверженности пациентов фармакотерапии различных заболеваний в целом и сердечно-сосудистых в частности достаточно серьёзно стала исследоваться и обсуждаться на государственном уровне разных стран. Возможность доступа к массивным базам данных с одной стороны и использование методов учёта реализованных рецептов с другой позволили провести ретроспективные исследования на большом количестве пациентов и в ряде случаев предпринять административные меры воздействия с целью улучшения эффективности принятых стандартов лечения [38, 45, 52, 55, 56, 59–61]. «Масштабность» подобных исследований продемонстрирована ниже.

Ретроспективный обсервационный анализ был проведён на основе административных баз данных, охватывающих примерно 6 миллионов человек, получавших медицинскую помощь в Италии [41]. Всего было выявлено 436623 взрослых пациента, которым были назначены статины в период с января 2014 г. по декабрь 2016 г. при лечении ССЗ (61,2%), сахарного диабета (22,6%) и при отсутствии сопутствующих заболеваний (16,2%). Исследование выявило снижение общих средних затрат на терапию этих пациентов по мере повышения уровня приверженности больных приёму статинов.

Также опубликованы результаты по изучению массивов данных в отдельных регионах Италии. Была собрана информация из Региональных больничных информационных систем (HIS), Региональной информационной системы приёма и выписки (RAD), Региональной службы экстренной информации в области здравоохранения (HEIS), Информационной системы смертности (MIS) и Регионального реестра отпуска лекарственных средств региона Лацио. Проанализирована выборка пациентов (32962 человек), госпитализированных с ИМ в 2010–2014 гг. [52]. Были выявлены не только группы пациентов с риском низкой приверженности (по MPR), но и несоответствие фармакотерапии, назначенной врачами, клиническим рекомендациям, особенно для пациентов, перенёсших внутригоспитальный ИМ.

На основе административной базы данных здравоохранения Ломбардии проанализированы 100422 пациентов, выписанных после первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности в период с 2000 по 2012 гг. [45]. Было установлено: полипрагмазия связана с повышенным уровнем несоблюдения режима лечения при возникновении СН, что, в свою очередь, сопряжено с повышенным риском смертности и повторных госпитализаций от СН.

В качестве примера подобных масштабных научных срезов (1248158 пациентов) можно привести анализ административных данных Министерства по делам ветеранов США для выявления взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), АГ или ишемической цереброваскулярной болезнью, которые были зачислены в список ветеранов и Регистр преждевременного атеросклероза (VITAL) и посетили медицинские учреждения в период с 1 октября 2014 г. по 30 сентября 2015 г. [59]. Анализ подверглись пациенты, стратифицированные по времени первого острого сердечно-сосудистого события (ОССС): в возрасте <40 лет; в возрасте <55 лет у мужчин и возрасте <65 лет у женщин по сравнению с теми, у кого это случилось в возрасте 55 лет у мужчин или в возрасте 65 лет у женщин. В этом исследовании убедительно доказано, что пациенты с преждевременными или крайне преждевременными ОССС менее склонны были использовать аспирин или статины и придерживаться терапии высокими дозами статинов.

В Новой Зеландии на основе регулярно собираемых данных осуществлены попытки оценки риска, позволяющего прогнозировать несоблюдение режима приёма статинов у госпитализированных пациентов с ОКС. Так, у 19942 пациентов, госпитализи-

рованных по поводу ОКС, дозировка статинов определялась по данным базы данных Национальной фармацевтической службы. Показатель риска несоблюдения режима лечения уже на этапе госпитализации был разработан на основе многомерной регрессионной модели Пуассона, в которой показаны связи между факторами риска и MPR < 0,8 за период 6–18 месяцев после выписки из стационара [55].

54899 больных с первым диагнозом СН, выявленным в период с 2014 по 2020 гг., были отобраны из Норвежского реестра пациентов, который связан с Норвежской базой данных рецептов. Оценивалась годовая приверженность основным группам препаратов для лечения СН (по PDC) с использованием порогового значения 80%, а также с помощью метода Каплана — Мейера анализировалась вероятность развития исходов у пациентов с разной степенью приверженности [38].

В Корее в 2018 г. был проведён ретроспективный продольный общенациональный когортный анализ с использованием административной базы данных корейской национальной системы здравоохранения. Целевой популяцией было *всё корейское население* (бенефициары Национальной службы медицинского страхования, 123992 пациента), которым в течение 2013–2014 гг. были назначены блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и статины в виде фиксированной или нефиксированной комбинации [56]. По утверждению авторов, это исследование является крупнейшим в своём роде, которое сравнило соблюдение режима лечения фиксированных и нефиксированных комбинаций препаратов БРА и статинов.

Приверженность лечению была проанализирована у 31592 новых потребителей антигипертензивных препаратов в возрасте 30–74 лет, в период с 2014 по 2016 гг. с использованием базы данных по оказанным медицинским услугам JMDC Inc., Япония. Данная база собирает сведения страховых компаний о сотрудниках крупных корпораций и членах их семей по всей Японии. Оценивалась приверженность к недавно начатым антигипертензивным препаратам у японских пациентов не пожилого возраста (определялся показатель PDC за 1 год наблюдения), а также изучались предикторы низкой приверженности со стороны пациентов и медицинских учреждений. Установлено, что приверженность антигипертензивной терапии у японских пациентов не пожилого возраста была относительно высокой по сравнению с показателями, зарегистрированными в предыдущих исследованиях в западных странах, особенно если лечение первично назначалось в крупных больницах (≥ 200 оек) [62].

Тайваньская национальная база данных исследований медицинского страхования за 2000–2011 гг. использовалась для анализа 18071 ВИЧ-инфицированного пациента, у которого не было ССЗ до постановки диагноза ВИЧ. Авторы оценили экономическое бремя возникших ССЗ у пациентов, принимающих антиретровирусную терапию (АРТ) в зависимости от уровня приверженности АРТ, который измерялся по показателю MPR. С помощью анализа обобщённых уравнений установлено, что заболевания в годы с высоким и низким уровнем соблюдения режима лечения антиретровирусной терапией при присоединении ССЗ увеличили годовые затраты здравоохранения на 21 % против 259% соответственно [61].

Совокупность приведённых данных позволяет рассматривать сложившуюся ситуацию с цифровизацией медицинской информации в Российской Федерации (РФ) в лучшем случае с позиции сдержанного оптимизма. Во-первых, следует признать, что к проведению научных исследований по госпрограммам с использованием цифровых технологий возможно будет приступить спустя лишь определённый период только в случае, если такая цель будет принята на федеральном уровне. Во-вторых, в этом контексте опыт Департамента здравоохранения г. Москвы с внедрением в рутинную практику ЕМИАС является бесценным и должен быть экстраполирован в регионы для создания единой информационной системы. Наконец, в-третьих, всё разумное всегда начинается пусть с небольшого, но первого шага. Основываясь именно на этом постулате, мы поставили задачу изучить методические аспекты использования метода учёта реализованных рецептов на базе ЕМИАС для оценки наиболее показательного аспекта — приверженности фармакотерапии статинами пациентов с ИБС, перенёсших ИМ.

Для решения поставленной задачи на **втором этапе** настоящей работы нами было проведено первое в РФ пилотное исследование с применением косвенного метода оценки приверженности лекарственной терапии на основе системы учёта реализации электронных рецептов (УРЭР), размещённых на уникальной электронной платформе ЕМИАС, внедрённой в медицинских организациях Департамента здравоохранения г. Москвы.

Материал и методы / Materials and methods

Данное ретроспективное исследование приверженности статинотерапии у больных, перенёсших ИМ, было проведено на базе крупного поликлинического учреждения г. Москвы. Объектом исследо-

вания являлись электронные медицинские карты (ЭМК) пациентов, находившихся на диспансерном наблюдении у врача-кардиолога по поводу перенесённого острого ИМ за период с 1 января по 31 декабря 2022 г. Период наблюдения за каждым включённым в исследование пациентом составил 12 месяцев с момента первого посещения им врача-кардиолога поликлиники после выписки из стационара.

Критериями включения в исследования были: мужчины и женщины старше 18 лет, наличие подтверждённого диагноза «острый инфаркт миокарда»; наличие действующих электронных льготных рецептов на отпуск препаратов статинов; начало статинотерапии не позднее первого месяца с момента выписки из стационара. Критериями невключения являлись состояния декомпенсации основного или сопутствующего заболеваний, непереносимость статинов, применение других гиполипидемических средств.

Процесс сбора данных ЭМК пациента проводился в два этапа. На первом этапе осуществлялась регистрация демографических и антропометрических параметров, сопутствующих заболеваний, поведенческих факторов риска (курение, алкоголь), наличия в анамнезе реваскуляризации миокарда (ЧКВ или АКШ), а также результатов лабораторной диагностики (липидограмма). Значения липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности) фиксировались в начале периода наблюдения, а также через 6 и 12 месяцев. Также регистрировалось количество посещений врача-кардиолога в течение 12 месяцев после выписки из стационара.

На втором этапе анализу подвергались рецептурные назначения статинов за период наблюдения. Регистрировались международные непатентованные названия (МНН) препаратов, даты их назначения и отпуска, количество отпущенных единиц, а также дозы и кратность приёма. Интенсивность назначенной статинотерапии оценивалась в соответствии с КР по коррекции дислипидемий [63]. Целевым уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) считали уровень $<1,4$ ммоль/л, установленный для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска [64].

Оценка приверженности пациентов фармакотерапии осуществлялась согласно методу учёта реализации электронных рецептов, размещённых в специальном модуле электронных льготных рецептов ЕМИАС. Производился расчёт доли дней, обеспеченных статинотерапией (показатель PDC) за

12-месячный период наблюдения. Количество обеспеченных дней рассчитывалось на основе даты выдачи препарата по рецепту и количества дней приёма, на которое предусмотрен запас препарата при соблюдении назначенного режима дозирования. Если рецепты на один и тот же препарат накладывались друг на друга, то дату начала действия последующего рецепта изменяли на день, следующий после окончания периода, обеспеченного предыдущим рецептом. Затем количество обеспеченных дней делилось на количество дней периода наблюдения и умножалось на 100, чтобы получить значение PDC (в процентах) для каждого пациента. При наличии госпитализаций по любой причине в период наблюдения фиксировалась продолжительность пребывания в стационаре, которая также учитывалась в расчёте PDC. Порог значений PDC, соответствующий оптимальной приверженности фармакотерапии, был установлен на уровне $\geq 80\%$ согласно общепринятой практике [31, 65]. Пациенты, у которых значения PDC находились в диапазоне $<80\%$, были отнесены к группе с недостаточной приверженностью статинотерапии.

В целях обезличивания персональных данных, при заполнении индивидуальных регистрационных карт, каждому пациенту присваивали индивидуальный номер.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием статистических библиотек SciPy 1.13.0 и NumPy 1.26.0 для Python 3.11.12 (Python Software Foundation, Delaware, USA). Для каждой из непрерывных величин приведены: среднее (M) и стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) и межквартильный диапазон (IQR; 25%–75%) в зависимости от типа распределения. Гипотеза о нормальности распределения проверялась с использованием критерия Шапиро-Вилка. Качественные параметры описывались абсолютной и относительной (в процентах) частотой принятия каждого из возможных значений. Статистическая значимость различий между двумя группами пациентов с разным уровнем приверженности проверялась с помощью t-критерия Стьюдента (для независимых выборок) и непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Достоверность изменений показателей ХС-ЛПНП через 6 и 12 месяцев в группах с разным уровнем приверженности оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента (для парных выборок) и критерия Вилкоксона. Оценка различий качественных параметров между группами осуществлялась с помощью критерия χ^2 Пирсона, а их динамика — с помощью критерия Мак-Немара. Различия принимали статистически значимыми при значении уровня $p < 0,05$.

Результаты / Results

Согласно установленным критериям отбора, в исследование было включено 109 пациентов. Их характеристики по данным демографии, антропометрии, анамнеза и лабораторно-инструментальных исследований на момент начала периода наблюдения представлены в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика изучаемой выборки пациентов
в начале периода наблюдения
Table 1
Characteristics of the studied sample of patients
at the beginning of the observation period

Демография и антропометрия	
Мужчины, n (%)	80 (73,4)
Женщины, n (%)	29 (26,6)
Возраст, M $\pm$ SD, лет	64,0 $\pm$ 10,1
ИМТ, M $\pm$ SD, кг/м ²	27,9 $\pm$ 4,1
Основное заболевание	
Количество инфарктов миокарда, n (%):	
1	89 (81,7)
2	19 (17,4)
3	1 (0,9)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	98 (90,0)
Сопутствующие заболевания	
Артериальная гипертензия, n (%)	100 (91,7)
Фибрилляция предсердий, n (%)	10 (9,2)
Хроническая болезнь почек, n (%)	30 (27,5)
Сахарный диабет, n (%)	23 (21,1)
Заболевания органов дыхания, n (%)	21 (19,3)
Лабораторная диагностика	
ХС-ЛПНП, M $\pm$ SD, ммоль/л	2,9 $\pm$ 1,1
ХС-ЛПНП $<1,4$ ммоль/л, n (%)	4 (3,7)
ОХС, M $\pm$ SD, ммоль/л	4,8 $\pm$ 1,3
ТГ, M $\pm$ SD, ммоль/л	2,0 $\pm$ 1,6
ХС-ЛПВП, M $\pm$ SD, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,3
Факторы риска	
Курение, n (%)	41 (37,6)
Употребление алкоголя, n (%)	7 (6,42)

Примечания: M — среднее значение; SD — стандартное отклонение; Me — медиана; IQR — межквартильный размах.
Notes: M — mean; SD — standard deviation; Me — median; IQR — interquartile range.

В изучаемой выборке преобладали пациенты пожилого возраста и в основном мужского пола. Менее чем у пятой части всех пациентов, перенесённый ИМ был повторным. Среди сопутствующих заболеваний по распространённости лидировала артериальная гипертензия (более 90%). Исходно среднее значение ХС-ЛПНП составило 2,9 ммоль/л, в то время как достижение целевого уровня (<1,4 ммоль/л) по данному параметру липидного спектра наблюдалось лишь у 4-х человек. Почти у 40% больных выявлен такой поведенческий фактор риска как курение. Обращает на себя внимание факт высокого числа (90%) пациентов, перенёсших ЧКВ или АКШ, позитивным образом характеризующий уровень московского здравоохранения.

Профиль статинотерапии в динамике за период наблюдения представлен в табл. 2, где отражены доли пациентов с различными вариациями статинотерапии с точки зрения номенклатуры применяемых препаратов и их дозовой интенсивности. В качестве положительного расценён тот факт, что около 80% больных в течение всего периода наблюдения не столкнулись с заменой препарата и только у трёх пациентов она произошла дважды за год. Почти 70% больных применяли высокие дозы статинов, а у 20% был осуществлён переход со средней на высокоинтенсивную терапию во время наблюдения.

Результаты оценки приверженности согласно методу PDC указаны на рис. 1. Так, среднее значение PDC составило $63,0 \pm 29,7\%$, в то время как ме-

дианное значение — 64,9 (34,5–91,1) %. Оптимально приверженными статинотерапии (PDC≥80%) на протяжении всего периода наблюдения оказались только 38% пациентов.

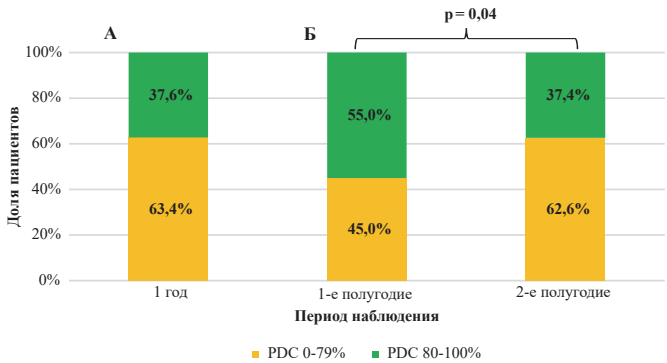


Рис. 1. Динамика приверженности статинотерапии (расчёт показателя PDC) за 12-месячный период наблюдения среди пациентов, перенёсших инфаркт миокарда
Fig. 1. Dynamics of adherence to statin therapy (calculation of PDC indicator) over a 12-month observation period among patients who suffered myocardial infarction
Примечания: А — общая оценка приверженности за период наблюдения; Б — приверженность за 1-е и 2-е полугодие.
Notes: A — overall assessment of adherence during the observation period; B — commitment for the 1st and 2nd half of the year.

Также, при отдельной оценке PDC за первое и второе полугодие периода наблюдения, была обнаружена любопытная динамика: доля больных с оптимальной приверженностью уменьшилась на 17,6% ($p=0,04$). При более детальной оценке индивидуальных изменений приверженности было

Таблица 2

Профиль статинотерапии среди пациентов, перенёсших инфаркт миокарда, за 12-месячный период наблюдения
Table 2

Profile of statin therapy among patients with myocardial infarction over a 12-month follow-up period

Международное непатентованное название (МНН)		
Не изменялось в течение периода наблюдения, n (%)	аторвастатин	75 (68,8)
	розувастатин	8 (7,3)
Изменялось в течение периода наблюдения, n (%)	аторвастатин, розувастатин	13 (11,9)
	аторвастатин, симвастатин	9 (8,3)
	розувастатин, симвастатин	1 (0,9)
	аторвастатин, розувастатин, симвастатин	3 (2,8)
Интенсивность статинотерапии		
Не изменялась в течение периода наблюдения, n (%)	высокая	74 (67,9)
	средняя	5 (4,6)
Изменялась в течение периода наблюдения, n (%)	высокая → средняя	8 (7,3)
	средняя → высокая	22 (20,2)

выявлено, что только 28 из 60 пациентов сохранили свой оптимальный уровень приверженности до конца периода наблюдения. Однако ещё 12 человек смогли улучшить степень соблюдения рекомендаций врача в течение второго полугодия, таким образом сформировав оптимальный уровень приверженности.

Следующим этапом анализа стало сравнение пациентов с разным уровнем приверженности по параметрам демографии, антропометрии, основного и сопутствующих заболеваний, структуре и ин-

тенсивности статинотерапии, а также обращениям за медицинской помощью (табл. 3.). Это сравнение продемонстрировало почти полную сопоставимость анализируемых групп пациентов с точки зрения демографии, анамнеза и профиля получаемой статинотерапии. Единственным выявленным достоверным различием стала более высокая распространённость артериальной гипертензии среди больных с оптимальной приверженностью. При этом пациенты данной группы имели большее количество визитов к кардиологу поликлиники.

Таблица 3

Сравнение групп пациентов, перенёсших инфаркт миокарда, с оптимальной (PDC≥80%) и недостаточной (PDC<80%) приверженностью статинотерапии

Table 3

Comparison of patients with myocardial infarction exhibiting optimal (PDC≥80%) and insufficient (PDC<80%) adherence to statin therapy

Параметр		PDC<80% (n=68)	PDC≥80% (n=41)	p
Демография и антропометрия				
Мужчины, n (%)		48 (70,6)	32 (78,0)	0,529
Возраст, М±SD, лет		65,4±10,4	63,4±9,6	0,309
ИМТ, М±SD, кг/м²		27,7±4,0	28,2±4,5	0,555
Основное и сопутствующее заболевание				
Количество инфарктов миокарда, Ме (IQR)		1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0)	0,138
Реваскуляризация миокарда, n (%)		59 (88,7)	41 (95,5)	0,297
Артериальная гипертензия, n (%)		59 (86,8)	41 (100,0)	0,038
Фибрилляция предсердий, n (%)		4 (5,9)	6 (14,6)	0,234
Хроническая болезнь почек, n (%)		14 (34,1)	16 (23,5)	0,327
Сахарный диабет, n (%)		12 (17,6)	12 (29,3)	0,238
Заболевания органов дыхания, n (%)		14 (20,6)	7 (17,0)	0,736
Структура статинотерапии				
Применение только одного МНН за период наблюдения, n (%)		50 (72,6)	33 (80,5)	0,415
Высокая интенсивность терапии на протяжении всего периода наблюдения, n (%)		45 (66,2)	29 (70,7)	0,250
Интенсивность статинотерапии				
Не изменялась в течение периода наблюдения, n (%)	высокая	45 (66,2)	29 (70,7)	0,250
	средняя	6 (8,8)	0 (0,0)	
Изменялась в течение периода наблюдения, n (%)	высокая → средняя	5 (7,4)	2 (4,9)	
	средняя → высокая	12 (17,6)	10 (24,4)	
Обращения за медицинской помощью				
Количество визитов к кардиологу, Ме (IQR)		7,0 (4,0–9,0)	9,0 (6,0–11,0)	0,003

Примечания: М — среднее значение; SD — стандартное отклонение; Ме — медиана; IQR — межквартильный размах.
Notes: M — mean; SD — standard deviation; Me — median; IQR — interquartile range.

Таким образом, учитывая сопоставимость групп пациентов с разным уровнем приверженности статинам, в том числе по структуре и интенсивности данной терапии, следующим обоснованным шагом нашей работы стал анализ показателя ХС-ЛПНП, как главного суррогатного критерия эффективности гиполипидемического лечения, у больных с недостаточной ($PDC < 80\%$) и оптимальной приверженностью ($PDC \geq 80\%$).

График изменений ХС-ЛПНП (рис. 2) демонстрирует сопоставимость исходных значений этого параметра в группах больных с разным уровнем приверженности и достоверно более низкие значения у оптимально приверженных пациентов через 6 и 12 месяцев. При этом динамика снижения ХС-ЛПНП за первую половину периода наблюдения оказалась также более выраженной именно у больных с оптимальной приверженностью по сравнению с недостаточно приверженными ($-1,47 \pm 1,09$ ммоль/л против $-0,96 \pm 1,16$ ммоль/л; $p = 0,043$).

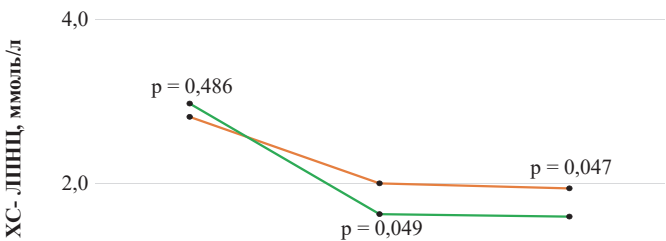


Рис. 2. Динамика уровня ХС-ЛПНП в группах пациентов, перенёсших инфаркт миокарда, с оптимальной ($PDC \geq 80\%$) и недостаточной ($PDC < 80\%$) приверженностью статинотерапии за период наблюдения

Fig. 2. Dynamics of LDL-C levels in groups of patients who suffered myocardial infarction with optimal ($PDC \geq 80\%$) and insufficient ($PDC < 80\%$) adherence to statin therapy during the observation period

Следует отметить во втором полугодии периода наблюдения динамика по снижению ХС-ЛПНП практически отсутствовала, что, возможно, было связано с отмеченным выше падением приверженности пациентов статинотерапии в этом же временном отрезке.

Анализируя изменения показателя ХС-ЛПНП в группах пациентов с разным уровнем приверженности, представлялось целесообразным также оценить степень достижения целевых значений этого параметра. На момент включения в исследование

целевой уровень ХС-ЛПНП был достигнут у 4,4% неприверженных пациентов и 5,0% приверженных. Спустя 6 месяцев доля больных, достигших целевого уровня, увеличилась до 33,3% в группе больных с недостаточной приверженностью и до 44,4% в группе с оптимальной приверженностью. К концу периода наблюдения данные показатели остались примерно на том же уровне — 29,0 и 39,5% соответственно. Следует отметить, что достоверных отличий по данным показателям выявлено не было, возможно по причине недостаточного количества пациентов в целом, которые достигали целевых значений в изучаемой выборке.

Обсуждение / Discussion

Полученные нами результаты отражают общемировую тенденцию существенного снижения устойчивости приверженности статинотерапии в течение 12 месяцев и далее среди пациентов, перенёсших ИМ [37, 52–54, 66].

Так, приверженность лекарственной терапии после выписки 4349 пациентов Швейцарии, перенёсших ИМ, оценивалась по MPR за год для отдельных классов препаратов [37]. Низкая приверженность ($MPR < 80\%$) по отношению к гиполипидемическим препаратам наблюдалась среди 23,5% больных.

Приверженность статинотерапии ($MPR \geq 0,75$) в течение 12 месяцев после выписки из стационара среди итальянских пациентов, перенёсших ИМ, составила 60% [52]. А вот американские пациенты в возрасте ≥ 80 лет, госпитализированные по поводу острого ИМ, были высоко приверженными ($PDC \geq 80\%$) уже в 68,8% случаев, в 20,4% — частично приверженными, в 10,8% — низко приверженными терапии статинами [54].

Низкая приверженность гиполипидемической терапии, оценённая методом учёта реализованных рецептов, зачастую ассоциировалась с низкой частотой достижения целевых значений ХС-ЛПНП [55, 67], что также было продемонстрировано и в нашем исследовании на уровне тенденции.

Так, многомерные модели линейной регрессии продемонстрировали связь $PDC \geq 0,80$ для ГЛТ и уровнем ХС-ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л [67], а оценка приверженности статинам в течение года до ОКС выявила, что более высокий уровень ХС-ЛПНП был связан с $MPR < 0,8$ (3 против < 2 ммоль/л; ОР 1,96; 95% ДИ 1,72–2,24) [55]. Это даже позволило американским авторам рекомендовать использовать регулярно собираемые данные о приверженности предшествующей терапии в целевых стационарах

с целью влияния на будущую комплаентность пациентов с ОКС.

Связь между амбулаторными посещениями кардиолога, обоснованным назначением статинов и соблюдением их режима приёма была продемонстрирована авторами США [68]. Приверженность оценивалась по PDC. Установлено, что пациенты, которые посещали кардиолога, имели больше шансов получить статины (87,4 против 78,4%; ОШ 1,25; 95% ДИ 1,24–1,26), в том числе их высокоинтенсивные дозы (34,5 против 21,2%; ОШ 1,21; 95% ДИ 1,21–1,22). Эти больные имели более высокую приверженность статинам (среднее значение PDC = 76%). Пациенты, посетившие кардиолога ≥ 3 , 2 и 1 раз в течение 12 месяцев, соответственно находились на терапии статинами в 90,0%, 88,3% и 85,1% случаев. 38,6%, 35,5% и 31,2% из них получали статины в режиме высокой интенсивности. А больные, не посещавшие кардиолога, получали статинотерапию лишь в 78,4% случаев.

Резюмируя полученные нами результаты, необходимо выделить главное — оценка приверженности статинотерапии методом УРЭР с расчётом показателя PDC коррелировала с эффективностью гиполипидемической терапии (более выраженное снижение ХС-ЛПНП наблюдалось у пациентов с показателем $PDC \geq 80\%$), что даёт основания считать данный метод оценки приверженности вполне работоспособным в условиях отечественной реальной клинической практики и заслуживающим дальнейшего всестороннего изучения.

Ценность проведённого исследования не ограничивается описанием выявленных характеристик 12-месячной приверженности пациентов, перенёсших ИМ, врачебным назначением статинов и оценкой влияния этого показателя на коррекцию дислипидемии. Этот частный прецедент по мнению авторов является методическим основанием для изучения и понимания глобальных тенденций приверженности больных ИБС фармакотерапии на базе использования цифровых технологий, на которых основан метод УРЭР.

Наличие в практике здравоохранения г. Москвы внедрённой системы ЕМИАС позволило авторам не только провести апробацию метода в условиях отечественного здравоохранения, но и, основываясь на опыте зарубежных публикаций, предложить собственное видение наиболее перспективных исследований приверженности пациентов с ИБС врачебным назначениям в амбулаторной практике с использованием метода УРЭР.

Ограничения исследования / Limitations of the study

В качестве объекта были выбраны пациенты только одного поликлинического учреждения. Полученные результаты следует подтвердить в дальнейшем на большей выборке постинфарктных больных.

Заключение / Conclusion

Метод учёта реализованных рецептов (расчёт показателей PDC/MPR), является широко используемым инструментом в практике изучения различных аспектов приверженности лечению кардиологических больных, позволяющим подвергать фармакоэпидемиологическому анализу большие массивы цифровых данных в различных странах.

Показана работоспособность и информативность метода УРЭР в практике отечественного здравоохранения. При условии технической доработки метод должен быть интегрирован в ЕМИАС для рутинной оценки врачами приверженности лечению различных популяций амбулаторных пациентов с целью последующего оперативного влияния на эффективность фармакотерапии и исходы заболеваний.

Таким образом можно сделать вывод, что метод УРЭР вряд ли является панацеей для фундаментальных исследований приверженности пациентов рекомендациям врачей, однако именно этот метод имеет многообещающие перспективы для работы со значительными выборками пациентов, а, следовательно, даёт возможность не только оценки, но и коррекции данного показателя у больных различного профиля.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Фитилёв С. Б.* — разработка концепции работы, написание текста рукописи, финальное утверждение рукописи; *Возжаев А. В.* — разработка концепции и плана работы, анализ литературных данных, написание текста рукописи; *Шкребнёва И. И.* — разработка плана работы, написание текста рукописи; *Клюев Д. А.* — анализ литературных данных, статистический анализ; *Саакова Л. Н.* — сбор клинического материала, редактирование текста рукописи; *Оваева А. О.* — анализ литературных данных, сбор клинического материала.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фитилёв Сергей Борисович — д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: [0000-0001-8395-419X](https://orcid.org/0000-0001-8395-419X)

РИНЦ SPIN-код: 8287–8456

Возжаев Александр Владимирович — д. фарм. н., профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: [0000-0002-2687-5986](https://orcid.org/0000-0002-2687-5986)

РИНЦ SPIN-код: 8637–8963

Шкребнёва Ирина Ивановна — к. м. н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: [0000-0002-0070-3115](https://orcid.org/0000-0002-0070-3115)

РИНЦ SPIN-код: 1105–5760

Клюев Дмитрий Алексеевич — к. фарм. н., ассистент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kliuev_da@pfur.ru

ORCID ID: [0000-0003-2400-3938](https://orcid.org/0000-0003-2400-3938)

РИНЦ SPIN-код: 8960–7798

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Fitilev SB* — development of the concept of the work, writing the text of the manuscript, final approval of the manuscript; *Vozzhaev AV* — development of the concept and work plan, analysis of literature data, writing the text of the manuscript; *Shkrebnova II* — development of a work plan, writing the text of the manuscript; *Klyuev DA* — analysis of literature data, statistical analysis; *Saakova LN* — collection of clinical material, editing the text of the manuscript; *Ovaeva AO* — analysis of literature data, collection of clinical material.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey B. Fitilev — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: [0000-0001-8395-419X](https://orcid.org/0000-0001-8395-419X)

RSCI SPIN-code: 8287–8456

Alexander V. Vozzhaev — Dr. Sci. (Pharm.), professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: [0000-0002-2687-5986](https://orcid.org/0000-0002-2687-5986)

RSCI SPIN-code: 8637–8963

Irina I. Shkrebniova — PhD, Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: [0000-0002-0070-3115](https://orcid.org/0000-0002-0070-3115)

RSCI SPIN-code: 1105–5760

Dmitry A. Kliuev — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), assistant professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: kliuev_da@pfur.ru

ORCID ID: [0000-0003-2400-3938](https://orcid.org/0000-0003-2400-3938)

RSCI SPIN-code: 8960–7798

Саакова Люсинэ Наириевна — ординатор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: [0000-0002-6012-8917](https://orcid.org/0000-0002-6012-8917)
РИНЦ SPIN-код: 9275–2479

Оваева Анна Олеговна — заведующий лабораторией, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: [0009-0006-5245-3791](https://orcid.org/0009-0006-5245-3791)
РИНЦ SPIN-код: 8881–0294

Liusine N. Saakova — resident, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: [0000-0002-6012-8917](https://orcid.org/0000-0002-6012-8917)
RSCI SPIN-code: 9275–2479

Anna O. Ovaeva — laboratory manager, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: [0009-0006-5245-3791](https://orcid.org/0009-0006-5245-3791)
RSCI SPIN-code: 8881–0294

Список литературы / References

1. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22(7):554–572. doi: 10.1053/eurh.2001.2610.
2. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J*. 1997;18(10):1569–1582. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015136.
3. Kotseva K, EUROASPIRE Investigators. The EUROASPIRE surveys: lessons learned in cardiovascular disease prevention. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(6):633–639. doi: 10.21037/cdt.2017.04.06.
4. Laba TL, Jonathan Bleasel, Jo-Anne Brien et al. Strategies to improve adherence to medications for cardiovascular diseases in socioeconomically disadvantaged populations: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2430–2440. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.049.
5. Lee JH, Yang DH, Park HS et al. Suboptimal use of evidence-based medical therapy in patients with acute myocardial infarction from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry: prescription rate, predictors, and prognostic value. *Am Heart J*. 2010;159(6):1012–1019. doi: 10.1016/j.ahj.2010.03.009.
6. Smith SC. Evidence-based medicine: making the grade: miles to go before we sleep. *Circulation*. 2006;113(2):178–179. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592238.
7. Komajda M, Anker SD, Cowie MR et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):514–522. doi: 10.1002/ehf.510.
8. Wilkins B, Hullikunte S, Simmonds M et al. Improving the Prescribing Gap For Guideline Recommended Medications Post Myocardial Infarction. *Heart Lung Circ*. 2019;28(2):257–262. doi: 10.1002/ehf.510.
9. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(8):824–835. doi: 10.1177/2047487318825350.
10. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., и др. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2739 [Pogosova N.V., Oganov R.G., Boytsov S.A., et al. Secondary prevention in patients with coronary artery disease in Russia and Europe: results from the Russian part of the EUROASPIRE V survey. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2739.] doi: 10.15829/1728-8800-2020-2739.
11. Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкребнева И.И., Тяжелников А.А., Шиндряева Н.Н. Внедрение концепции стандартных операционных процедур в практику первичного амбулаторного звена — утопия или назревшая необходимость? *Качественная клиническая практика*. 2020;(3):75–84. [Zyryanov S.K., Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebniova I.I., Tyazhelnikov A.A., Shindryaeva N.N. Implementation of the concept of standard operating procedures into primary care practice: utopia or urgent need? *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(3):75–84. (In Russ.)] doi: 10.37489/2588-0519-2020-3-75-84.
12. Kumbhani DJ, Fonarow GC, Cannon CP et al. Temporal trends for secondary prevention measures among patients hospitalized with coronary artery disease. *Am J Med*. 2015;128(4):426.e1–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.013.
13. Nelson AJ, Pagidipati NJ, Bosworth HB. Improving medication adherence in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2024;1–13. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312571.
14. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M et al. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(1):e016982. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016982.
15. Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкребнева И.И., Ключев Д.А., Степанян Л.Н. Приверженность фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние вопроса. *Качественная клиническая практика*. 2019;(4):66–80. [Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebniova I.I., Kliuev D.A., Stepanyan L.N. Medication adherence in patients with cardiovascular disease: current view of the problem. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2019;(4):66–80. (In Russ.)].
16. Chowdhury R, Hassan K, Emma H et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940–2948. doi: 10.1093/eurheartj/ehd295.
17. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(8):565–574. doi: 10.1002/pds.1230.
18. De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003;2(4):323. doi: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4.
19. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ et al. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care*. 2013;51(8):11–21. doi: 10.1097/MLR.0b013e31829b1d2a.
20. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Res Int*. 2015;2015:217047. doi: 10.1155/2015/217047.
21. van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L et al. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res*. 2007;7:55. doi: 10.1186/1472-6963-7-55.

22. Домбровский ВС, Омеляновский ВВ. Вопросы изучения приверженности лечению: критерии оценки и терминология. *Медицинские технологии: оценка и выбор*. 2015;2:16-23. [Dombrovsky VS, Omelyanovsky VV. Issues in studying adherence to treatment: assessment criteria and terminology. *Medical technologies: assessment and selection*. 2015;2:16-23.]
23. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть I: приверженность пациентов к лечению. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(6):3603. [Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M. Problematic issues and development of classifications of the main parameters of quality and adherence to pharmacotherapy. Part I: Patient adherence to treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3603. (In Russ.)] doi: 10.15829/1728-8800-2023-3603. EDN: FIPSNA.
24. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):576-583. [Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M. The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):576-583.] doi: 10.20996/1819-6446-2021-08-02.
25. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Жеребилов В.В. Количественная оценка приверженности к лечению в клинической медицине: протокол, процедура, интерпретация. *Качественная клиническая практика*. 2016;(1):50-59. [Nikolayev N.A., Skirdenko Yu.P., Zherebilov V.V. Quantitative assessment of adherence to treatment in clinical medicine: protocol, procedure, interpretation. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2016;(1):50-59. (In Russ.)].
26. Гусейнова Э.Т., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Драпкина О.М., Марцевич С.Ю. Приверженность к медикаментозной терапии и риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным амбулаторного регистра). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3389. [Guseinova E.T., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Drapkina O.M., Martsevich S.Yu. Adherence to therapy and the risk of cardiovascular events in patients with heart failure: data from the outpatient registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3389. (In Russ.)] doi: 10.15829/1728-8800-2022-3389.
27. Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Ключев Д.А., Шкребнева И.И., Шиндряева Н.Н., Саакова Л.Н., Шкирандо Ю.В. Рандомизированное контролируемое исследование влияния программы "Фармацевтическая опека" на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3069. [Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Klyuev D.A., Shkrebniova I.I., Shindryaeva N.N., Saakova L.N., Shkiran- do Yu.V. Effects of Pharmacy Care Program on medication adherence in outpatients with stable coronary artery disease: a randomized controlled study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3069. (In Russ.)] doi: 10.15829/1728-8800-2021-3069.
28. Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Саакова Л.Н., Бондарева И.Б., Шкребнева И.И., Ключев Д.А. Влияние приверженности фармакотерапии на риск сердечно-сосудистых событий у амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца: результаты двухлетнего наблюдения. *Качественная клиническая практика*. 2023;(1):26-33. [Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Saakova L.N., Bondareva I.B., Klyuev D.A., Shkrebniova I.I. Effect of medication adherence on the risk of cardiovascular events in outpatients with stable coronary artery disease: results of two-year monitoring. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(1):26-33. (In Russ.)] doi: 10.37489/2588-0519-2023-1-26-33.
29. Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Смирнова М.Д., Тхостов А.Ш., Нелюбина А.С., Кузьмина А.Е., Галанинский П.В., Кадушина Е.Б., Нуралиев Э.Ю., Хеймец Г.И. Методы технического воздействия как фактор повышения приверженности терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. *Итоги годичного наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):36-41. [Ageev F.T., Fofanova T.V., Smirnova M.D., Tkhostov A.Sh., Nelubina A.S., Kuzmina A.E., Galaninskyi P.V., Kadushina E.B., Nuraliev E.Yu., Kheimets G.I. Technology-based methods in the improvement of therapy compliance among ambulatory cardiac patients: one-year follow-up data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):36-41. (In Russ.)] doi: 10.15829/1728-8800-2012-4-36-41.
30. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7-8):1280-1288. doi: 10.1345/aph.1H018.
31. Loucks J, Zuckerman AD, Berni A et al. Proportion of days covered as a measure of medication adherence. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2022;79(6):492-496. doi: 10.1093/ajhp/zxab392.
32. Dima AL, Dedi D. Computation of adherence to medication and visualization of medication histories in R with AdhereR: Towards transparent and reproducible use of electronic healthcare data. *PLOS ONE*. 2017;12(4):e0174426. doi: 10.1371/journal.pone.0174426.
33. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA et al. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2007;10(1):3-12. doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00139.x.
34. Lisa MH, Marsha AR, Douglas AC, Daniel CM. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7-8):1280-1288.
35. Spreafico M, Gasperoni F, Barbati G et al. Adherence to Disease-Modifying Therapy in Patients Hospitalized for HF: Findings from a Community-Based Study. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2020;20(2):179-190. doi: 10.1007/s40256-019-00367-z.
36. Daliri S, Kooij MJ, Scholte Op Reimer WJM et al. Effects of a transitional care programme on medication adherence in an older cardiac population: A randomized clinical trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(3):965-982. doi: 10.1111/bcp.15044.
37. Huber CA, Matthias RM, Jan S et al. Post-myocardial Infarction (MI) Care: Medication Adherence for Secondary Prevention After MI in a Large Real-world Population. *Clin Ther*. 2019;41(1):107-117. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.11.012.
38. Ødegaard KM, Lirhus SS, Melberg HO et al. Adherence and persistence to pharmacotherapy in patients with heart failure: a nationwide cohort study, 2014-2020. *ESC Heart Fail*. 2023;10(1):405-415. doi: 10.1002/ehf2.14206.
39. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3028-3035. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986.
40. Shore S, Carey EP, Turakhia MP et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: Insights from the Veterans Health Administration. *Am Heart J*. 2014;167(6):810-817. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.023.
41. Degli Esposti L, Veronesi C, Ancona DD et al. Direct Healthcare Costs by Level of Adherence of a Real-World Population of Statin Users in Italy. *Clin Outcomes Res CEOR*. 2022;14:139-147. doi: 10.2147/CEOR.S345852.
42. Kim D, Yang PS, Jang E, et al. The optimal drug adherence to maximize the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in real-world atrial fibrillation patients. *Europace : European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology : Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2020 Apr;22(4):547-557. DOI: 10.1093/europace/euz273.
43. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: Methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(1):105-116. doi: 10.1016/s0895-4356(96)00268-5.
44. Volpe M, Pegoraro V, Peduto I et al. Extemporaneous combination therapy with nebivolol/zofenopril in hypertensive patients: usage in Italy. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(10):1673-1681. doi: 10.1080/03007995.2022.2096352.
45. Scalvini S, Bernocchi P, Villa S et al. Treatment prescription, adherence, and persistence after the first hospitalization for heart failure: A population-based retrospective study on 100785 patients. *Int J Cardiol*. 2021;330:106-111. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.02.016.
46. Carnicelli AP, Lippmann SJ, Greene SJ et al. Sacubitril/Valsartan Initiation and Postdischarge Adherence Among Patients Hospitalized for Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27(8):826-836. doi: 10.1016/j.jcardfail.2021.03.012.
47. Capiou A, Mehuys E, Van Tongelen I et al. Community pharmacy-based study of adherence to non-vitamin K antagonist oral anti-coagulants. *Heart Br Card Soc*. 2020;106(22):1740-1746. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316781.

48. Turakhia M, Sundaram V, Smith SN et al. Efficacy of a centralized, blended electronic, and human intervention to improve direct oral anticoagulant adherence: Smartphones to improve rivaroxaban ADHERence in atrial fibrillation (SmartADHERE) a randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2021;237:68-78. doi: 10.1016/j.ahj.2021.02.023.
49. Blomström LC, Själander S, Garcia RLA et al. Impact of non-adherence to direct oral anticoagulants amongst Swedish patients with non-valvular atrial fibrillation: results from a real-world cost-utility analysis. *J Med Econ*. 2022;25(1):1085-1091. doi: 10.1080/13696998.2022.2116848.
50. Zafrir B, Egbaria A, Stein N et al. PCSK9 inhibition in clinical practice: Treatment patterns and attainment of lipid goals in a large health maintenance organization. *J Clin Lipidol*. 2021;15(1):202-211.e2. doi: 10.1016/j.jacl.2020.11.004.
51. Suh K, Basu A, Carlson JJ, Branch KR. Exploring Medication Adherence with P2Y12 Inhibitors Using Conditional and Unconditional Quantile Regression Approaches. *Am J Cardiovasc Drugs Devices Interv*. 2021;21(2):193-204. doi: 10.1007/s40256-020-00405-1.
52. Soldati S, Di Martino M, Castagno D et al. In-hospital myocardial infarction and adherence to evidence-based drug therapies: a real-world evaluation. *BMJ Open*. 2021;11(2):e042878. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042878.
53. Şimşek B, Çınar T, Tanık VO et al. In-hospital statin initiation characteristics and one-year statin adherence rates in patients hospitalised for acute coronary syndrome. *Acta Cardiol*. 2021;76(8):852-858. doi: 10.1080/00015385.2020.1794162.
54. Phan DQ, Duan L, Lam B et al. Statin Adherence and Mortality in Patients Aged 80 Years and Older After Acute Myocardial Infarction. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(10):2045-2049. doi: 10.1111/jgs.16037.
55. Liao YWB, Lee M, Poppe KK et al. A Risk Model to Predict Statin Non-Adherence Following an Acute Coronary Syndrome. *Heart Lung Circ*. 2023;32(5):612-618. doi: 10.1016/j.hlc.2023.01.015.
56. Choi JM, Lee SH, Jang YJ et al. Medication Adherence and Clinical Outcome of Fixed-Dose Combination vs. Free Combination of Angiotensin Receptor Blocker and Statin. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2021;85(5):595-603. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0966.
57. Mahtta D, Ahmed ST, Ramsey DJ et al. Statin Prescription Rates, Adherence, and Associated Clinical Outcomes Among Women with PAD and ICVD. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(6):745-754. doi: 10.1007/s10557-020-07057-y.
58. Lee W, Kang SH, Kim SH et al. Impact of dementia and drug compliance on patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2023;46(10):1253-1259. doi: 10.1002/clc.24091.
59. Mahtta D, Ramsey DJ, Al Rifai M et al. Evaluation of Aspirin and Statin Therapy Use and Adherence in Patients With Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2011051. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11051.
60. Dogan O, Bulat Z, Yildiz A et al. Comparison of clopidogrel vs. ticagrelor medication adherence in patients with acute coronary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(15):7309-7315. doi: 10.26355/eurrev_202308_33302.
61. Liao CT, Yang CT, Chen PH et al. Association of adherence to antiretroviral therapy with economic burden of cardiovascular disease in HIV-infected population. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(3):326-334. doi: 10.1177/2047487320908085.
62. Nishimura S, Kumamaru H, Shoji S et al. Adherence to antihypertensive medication and its predictors among non-elderly adults in Japan. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2020;43(7):705-714. doi: 10.1177/2047487320908085.
63. Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество», Автономная некоммерческая организация «Национальное общество по изучению атеросклероза», Российская ассоциация эндокринологов, Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР), Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов», Евразийская ассоциация кардиологов, и др. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена». МЗ РФ; 2023. [All-Russian public organization "Russian Cardiological Society", Autonomous non-profit organization "National Society for the Study of Atherosclerosis", Russian Association of Endocrinologists, Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RosOKR), All-Russian public organization "Russian Scientific Medical Society of Therapists", Eurasian Association of Cardiologists, and others. Clinical recommendations "Lipid metabolism disorders". Ministry of Health of the Russian Federation; 2023 (In Russ.)].
64. Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество», Автономная некоммерческая организация «Национальное общество по изучению атеросклероза», Некоммерческое партнерство «Национальное общество по атеротромбозу», Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца». МЗ РФ; 2022. [All-Russian public organization "Russian Cardiological Society", Autonomous non-profit organization "National Society for the Study of Atherosclerosis", Non-profit partnership "National Society for Atherothrombosis", Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Clinical recommendations "Stable coronary heart disease". Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. (In Russ.)].
65. Karve S, Cleves MA, Helm M et al. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(9):2303-2310. doi: 10.1185/03007990903126833.
66. Chen ST, Huang ST, Shau WY et al. Long-term statin adherence in patients after hospital discharge for new onset of atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study of real world prescriptions in Taiwan. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):62. doi: 10.1186/s12872-019-1032-4.
67. Pedersen E, Primicerio R, Halvorsen KH et al. Medication adherence among persons with coronary heart disease and associations with blood pressure and low-density-lipoprotein-cholesterol. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(5):857-867. doi: 10.1007/s00228-022-03276-4.
68. Rehman H, Ahmed ST, Akeroyd J et al. Relation Between Cardiology Follow-Up Visits, Evidence-Based Statin Prescribing, and Statin Adherence (from the Veterans Affairs Health Care System). *Am J Cardiol*. 2019;124(8):1165-1170. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.07.022.



Тренды в клинической фармакологии согласно публикациям в международных и российских специализированных журналах

© Колбин А. С., Радаева К. С., Мотринчук А. Ш., Свечкарева И. Р.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Клиническая фармакология — быстро развивающаяся область медицины. С появлением современных технологий, клиническая фармакология продолжает эволюционировать, что отражается в публикациях в специализированных медицинских журналах.

Цель работы. Определить, как новые тенденции в клинической фармакологии отразились в публикациях ведущих журналов по клинической фармакологии в России в период с 2015 по 2021 гг., провести сравнительный анализ тенденций с международными журналами с 2015 по 2021 гг.

Материалы и методы. Оригинальные статьи, опубликованные в российских журналах-лидерах, были проанализированы и распределены по соответствующим ключевым областям интересов, лекарственным модальностям и терапевтическим областям на основании содержания публикаций тремя авторами независимо. Публикации, мнение по которым у авторов расходилось, были обсуждены до достижения консенсуса с использованием модифицированной методики Дельфи. Затем был проведен сравнительный анализ с результатами аналогичного анализа, опубликованного в журнале *Clinical pharmacology and Therapeutics*.

Результаты. В российских журналах большинство публикаций фокусировалось на данных реальной клинической практики. Наиболее часто освещаемыми темами публикаций в международных журналах были фармакометрия / машинное обучение и фармакогенетика. На третьем месте были данные реальной клинической практики. Ведущими терапевтическими областями, представленными в публикациях как в отечественных, так и в международных журналах, были кардиология, онкология и инфекционные заболевания. В подавляющем числе публикаций исследовали различные аспекты применения малых молекул.

Выводы. С появлением новых тенденций клиническая фармакология претерпевает изменения, отражаемые в научных статьях, публикуемых в специализированных журналах. Основные направления, отмеченные в отечественных изданиях, соответствуют международным тенденциям.

Ключевые слова: тренды; клиническая фармакология; научные публикации; анализ

Для цитирования: Колбин А. С., Радаева К. С., Мотринчук А. Ш., Свечкарева И. Р. Тренды в клинической фармакологии согласно публикациям в международных и российских специализированных журналах. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):33–42. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-33-42>. EDN: LYNKOF.

Поступила: 26.04.2024. В доработанном виде: 12.04.2024. Принята к печати: 29.04.2024. Опубликовано: 25.06.2024.

Trends in clinical pharmacology as represented by international and specialized journals

© Aleksey S. Kolbin, Kseniia S. Radaeva, Aiten S. Motrinchuk, Izabella R. Svechkareva
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract. Relevance. Clinical pharmacology is a rapidly evolving field of medicine. The advent of modern technologies has led. The continued evolution of clinical pharmacology, as reflected in publications in specialized medical journals.

The aim of this study was to determine how new trends in clinical pharmacology were reflected in the publications of the leading clinical pharmacology journals in Russia during the period from 2015–2021, to conduct a comparative analysis of trends with international journals from 2015–2021.

Materials and methods. Original articles published in leading Russian journals were analyzed and categorized into relevant key areas of interest, drug modalities, and therapeutic areas based on the content of the publications independently by three authors. Publications in which authors expressed divergent opinions were discussed until consensus was reached using a modified Delphi method. A comparative analysis was then performed with the results of a similar analysis published in journal “Clinical Pharmacology and Therapeutics”.

Results. Most Russian journals and publications have focused on real-world data. The topics most frequently covered in international journals were pharmacometrics, machine learning, and pharmacogenetics. In third place were real-world data. The leading therapeutic areas represented in publications in both Russian and international journals were cardiology, oncology, and infectious diseases. Most publications have focused on various aspects of small molecule use.

Conclusions. The novel trends in clinical pharmacology are reflected in the scientific articles published in specialized journals. The principal trends observed in Russian publications are consistent with international tendencies.

Keywords: trends; clinical pharmacology; publications; analysis

For citation: Kolbin AS, Radaeva KS, Motrinchuk AS, Svechkareva IR. Trends in clinical pharmacology as represented by international and specialized journals. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(2):33-42. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-33-42>. EDN: LYNKOF.

Received: 26.04.2024. **Revision received:** 12.04.2024. **Accepted:** 29.04.2024. **Published:** 25.06.2024

Актуальность / Relevance

Клиническую фармакологию можно назвать как старой, так и молодой медицинской дисциплиной. Так, в 1884 году в Шотландии J. Mitchell Bruce написал свой учебник под названием “Materia Medica and Therapeutics: An Introduction to the Rational Treatment of Disease” (Материя медики и терапия: введение в рациональное лечение болезней) [1]. В 1914 году в Германии немецкими учёными Horst Meye и Rudolf Gottlieb был написан учебник «Фармакология, клиническая и экспериментальная», а в 1932 году Paul Martin была опубликована монография под названием «Методология терапевтического исследования» [2]. Наконец, Gary Gold в начале 1940-х годов впервые предложил термин «клиническая фармакология» [3]. В 1960 году был выпущен учебник Desmond Lawrence под названием «Клиническая фармакология», с попыткой повторить успех первого издания учебника Alfred Gilman и Louis Goodman «Фармакологические основы терапии» (1941 год). В начале 1960-х годов в США был открыт первый Всемирный центр подготовки клинических фармакологов. Позднее, ВОЗ собрала исследовательскую группу для написания доклада об организации и обучению клинической фармакологии [4]. В начале 90-х ВОЗ выпустила серию статей о роли клинической фармакологии в обучении, исследовании и в системе здравоохранения в целом [5].

В СССР и России можно выделить следующие исторические вехи развития клинической фармакологии. Прежде всего, в 1950–60 гг. в Москве академиком Б. Е. Вотчалом выпущены «Очерки клинической фармакологии». Благодаря член-корреспонденту Академии наук СССР К. М. Лакину, клиническая фармакология была включена в учебные планы медицинских и фармацевтических высших учебных заведений. Ну и наконец, в России в 1997 г. министром здравоохранения Российской Федерации Т. Б. Дми-

триевой утверждён Приказ № 131 «О введении специальности «клиническая фармакология». Безусловно, огромный вклад в развитие клинической фармакологии в России оказали профессора Ю. Б. Белоусов, А. Т. Бурбелло, В. А. Гусель, В. В. Закусов, В. Г. Кукес, В. К. Лепахин, В. С. Моисеев, В. И. Петров и Л. С. Страчунский. К настоящему времени, клиническая фармакология занимается изучением следующих разделов: фармакокинетики; фармакодинамики; взаимодействия лекарств; нежелательных лекарственных реакций. Клиническая фармакология не отстаёт от таких современных тенденций в медицине, как данные реальной клинической практики (*англ.* Real-World Data; RWD), метаболомика, фармакометрия, фармакогеномика, прецизионная и трансляционная медицины. Развитие клинической фармакологии сопровождается появлением множества современных тенденций, которые определяют способы разработки, назначения и применения лекарственных средств — от всё более широкого использования цифровых технологий здравоохранения и искусственного интеллекта. Развитие и новые направления безусловно находят своё отражение в научных работах, опубликованных в специализированных журналах. В июле 2023 года в журнале “*Clinical pharmacology and Therapeutics*” был опубликован анализ клинико-фармакологических исследований и выявление значимых международных трендов в данном разделе медицины за последние 7 лет (с 2015 по 2021 гг.) [6].

Цели работы / The goals

Определить, как новые тенденции в клинической фармакологии отразились в публикациях ведущих журналов по клинической фармакологии в России в период с 2015 по 2021 гг.

Сравнительный анализ тенденций клинической фармакологии в отечественных и международных журналах с 2015 по 2021 гг.

Материалы и методы / Materials and methods

Оригинальные статьи, опубликованные в российских журналах-лидерах по публикационной активности (данные по публикационной активности журналов представлены в табл. 1) были проанализированы и вручную распределены по соответствующим терапевтическим областям, лекарственным модальностям и ключевым областям интересов тремя авторами независимо. В анализ не включали журналы «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия», «Безопасность и риск фармакотерапии», «Фармакокинетика и фармакодинамика», «Фармакогенетика и фармакогеномика» и «Фармакоэкономика. Современная фармакоэконо-

мика и фармакоэпидемиология» в связи с их специализированной направленностью в области антимикробной терапии, нежелательных лекарственных реакций, доклинических и клинических исследований, фармакогенетики и фармакоэкономики соответственно. Анализ проводили за следующий временной период — 2015, 2018, 2021 гг. Публикации, мнение по которым у авторов расходились, были обсуждены до достижения консенсуса с использованием модифицированной методики Дельфи: назначение координатора; разработка вопросника; выбор экспертов; анонимный раунд; анализ результатов; общая дискуссия; принятие решения, при <15% разницы в ответах между экспертами. Таким образом, было достигнуто согласие между всеми экспертами.

Таблица 1

Данные по публикационной активности журналов-лидеров (n=12).

Источник РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) — библиографическая база данных научных публикаций (https://elibrary.ru/project_risc.asp?)

Table 1

Data on the publication activity of leading journals (n=12).

Source RSCI (Russian Science Citation Index) — bibliographic database of scientific publications (https://elibrary.ru/project_risc.asp?)

Название	Импакт-фактор	SCOPUS	WoS	Q	K
Вопросы современной педиатрии	1,260	да	нет	3	1
Рациональная фармакотерапия в кардиологии	1,142	да	да	4	1
Педиатрическая фармакология	1,017	нет	нет		1
Артериальная гипертензия	0,755	да	нет		1
Клиническая фармакология и терапия	0,625	нет	да		2
Российский медицинский журнал	0,616	нет			1
Практическая онкология	0,567	нет	нет		1
Лечебное дело	0,543	нет	нет		1
Качественная клиническая практика	0,504	нет	нет		2
Тихоокеанский медицинский журнал	0,486	нет	нет		1
Бюллетень сибирской медицины	0,313	нет	нет		1
Вестник Российского государственного медицинского университета	0,168	да	да	4	1

Ключевые области были определены авторами совместно, учитывая предыдущий опыт международных журналов, и включали данные реальной клинической практики, фармакоэкономика и фармакоэкономические исследования, фармакоэпидемиология и фармакоэпидемиологические исследования, регуляторную науку, фармакогенетику и фармакогеномику, межлекарственные взаимодействия, изучение ферментов и транспортёров, фармакометрию / машинное обучение.

Использовали следующие определения. Во-первых, данные реальной клинической практики (RWD) — данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников. Доказательства данных реальной клинической практики (англ. Real-World Evidence; RWE) — клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа

данных реальной клинической практики [7]. Во-вторых, фармакоэкономические исследования — методология клинико-экономического анализа для определения экономической целесообразности использования медицинских технологий [8]. В-третьих, фармакоэпидемиология — наука о распределении и детерминантах событий, связанных с лекарственными средствами, и применение этих знаний для эффективного медикаментозного лечения [9]. В-четвёртых, фармакогенетика — изучает изменение в отдельном гене и его влияние на реакцию организма на лекарственный препарат; фармакогеномика изучает влияние всего генома на реакцию организма при приёме лекарств [10]. В-пятых, межлекарственные взаимодействия — изменение эффективности и безопасности одного лекарственного средства при одновременном или последовательном применении с другим лекарственным средством [11]. В-шестых, изучение ферментов и транспортёров — это целый ряд исследований, изучающих влияние транспортёров и биомаркеров на фармакокинетику лекарств, распространение редких заболеваний, токсичности лекарств, выявление наиболее важных детерминантов общего гомеостаза организма [12]. В-седьмых, фармакометрия и машинное обучение. Фармакометрия — основные характеристики и закономерности процессов, происходящих в организме, можно описать математическими формулами и уравнениями и создать компьютерную модель отдельных клеток, рецепторов, тканей, отдельно взятого органа, системы или даже всего организма в целом, чтобы отследить состояние болезни, оценить влияние различных лекарств на её течение и на жизненно важные системы организма [13]. Машинное обучение относится к методам с интенсивным использованием вычислений, которые используют подходы, основанные на данных, для разработки моделей, которые требуют от разработчика меньшего количества решений по моделированию по сравнению с традиционными методами моделирования [14].

Распределение публикация по областям осуществлялось на основании содержания публикации. Публикации относили к «RWD», «фармакоэкономическим исследованиям» или «фармакоэпидемиологическим исследованиям» если это было указано в названии или если авторы использовали подходы характерные для данных типов исследований. Публикации относили к области «регуляторной науки» если они описывали исследование, оценку или разработку новых инструментов, стандартов и подходов к оценке безопасности, эффективности, качества и результативности лекарственных средств. Все пу-

бликации, центральной темой которых была генетическая вариабельность ферментов, транспортёров, влияющих на применение лекарственных средств, были отнесены к категории «фармакогенетика». «Фармакометрия/машинное обучение» включало публикации, в которых авторы использовали фармакометрические модели или машинное обучение. К категории «межлекарственные взаимодействия» относили любые статьи, в которых оценивалось взаимодействие лекарственных средств. Категория «другое» использовалась для описания различных тем, выходящих за рамки вышеупомянутых.

Сравнительный анализ российских и международных трендов. Сравнение производили с результатами аналогичного анализа, опубликованного в журнале “*Clinical pharmacology and Therapeutics*” в июле 2023 года [6]. С момента своего основания в 1960 г. журнал остаётся ведущим междисциплинарным журналом в области клинической фармакологии, приоритетным направлением которого является публикация оригинальных исследовательских статей. Журнал является официальным журналом Американского общества клинической фармакологии и терапии с импакт-фактором 6,875. Согласно рейтингу Clarivate Journal Citation Reports 2020 года “*Clinical pharmacology and Therapeutics*” занимал 19-е место из 275 журналов по «Фармакологии и фармацевтике». Опубликованные в данном журнале статьи охватывают широкий спектр тем в различных терапевтических областях. В 2023 году редакторская комиссия журнала проанализировала, опубликованные оригинальные статьи за 2015–2021 гг. с целью определить, как новые разработки в области клинической фармакологии отразились в публикациях и как изменился фокус журнала. Ключевые области включали фармакометрию и машинное обучение, фармакогеномика, транспортёры/ферменты, RWD, регуляторные науки, взаимодействие лекарств и «другое». Категоризация проводилась на основе содержания статей.

Результаты / Results

Российские данные. Сводные данные по выявленным трендам в российских журналах, специализирующихся по клинической фармакологии представлены в табл. 2. В отношении выбранных областей большинство публикаций фокусировалось на RWD. Анализ RWD несколько вырос с 12% в 2015 году до 17% в 2023 году. При этом, большая часть публикаций была посвящена описанием случаев из клинической практики и ретроспективным

наблюдательным исследованиям. Поиск в PubMed по запросу «real-world data» также отражает рост — с 1854 в 2015 году против 8336 в 2021 году. Остальные области, в которых проводили оценку, оставались неизменными на протяжении анализируемого периода времени (см. табл. 2).

Ведущими терапевтическими областями, представленными в публикациях, были кардиология (в особенности вопросы, касающиеся тромбопрофилактики), онкология и инфекционные заболевания. Безусловно, в 2021 году возросло упоминание под-

ходов к лечению новой коронавирусной инфекции, чтобы было связано с происходившей на тот момент пандемией. Основными терапевтическими модальностями, изучаемыми как в оригинальных исследованиях, так и представленных в других типах публикаций были малые молекулы (94% исследований). Отмечен интерес к клинико-фармакологическим аспектам использования биотехнологических препаратов. Другие новые методы, варьировались от биомаркеров до малых интерферирующих РНК, однако их доля в публикациях была незначительной (до 1%).

Таблица 2

Основные темы оригинальных исследований, опубликованных в российских журналах — лидерах по годам (n=12).
Источник РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) — библиографическая база данных научных публикаций (https://elibrary.ru/project_risc.asp?)

Table 2

Main topics of original research published in leading Russian journals by year (n=12).

Source RSCI (Russian Science Citation Index) — bibliographic database of scientific publications (https://elibrary.ru/project_risc.asp?)

Область	2015		2018		2021		Итого	
	(n=403)		(n=341)		(n=308)		(n=1052)	
Реальная клиническая практика	49	12%	70	21%	74	24%	193	18%
Фармакоэкономические исследования	27	7%	15	4%	10	3%	52	5%
Фармакоэпидемиологические исследования	7	2%	8	2%	10	3%	25	2%
Регуляторная наука	19	5%	16	5%	2	1%	37	4%
Фармакогенетика	6	1%	7	2%	10	3%	23	2%
Межлекарственные взаимодействия	1	0%	1	0%	6	2%	8	1%
Фармакометрия/машинное обучение	0	0%	3	1%	6	2%	9	1%
Другое	294	73%	221	65%	190	62%	705	67%

Таблица 3

Главные темы оригинальных исследований, опубликованных в журнале “Clinical pharmacology and Therapeutics” по годам [6]

Table 3

The main topics of original research published in the journal “Clinical pharmacology and Therapeutics” by year [6]

Область	2015		2018		2021		Итого	
	(n=33)		(n=114)		(n=186)		(n=333)	
Фармакометрия/машинное обучение	10	30%	37	33%	55	30%	102	31%
Фармакогенетика	5	15%	16	14%	34	18%	55	17%
Регуляторная наука	7	21%	10	9%	15	8%	32	10%
Межлекарственные взаимодействия	1	3%	11	10%	14	8%	26	8%
Реальная клиническая практика	2	6%	11	10%	28	16%	41	13%
Транспортёры и ферменты	1	3%	5	4%	7	4%	13	4%
Другое	7	21%	24	5%	33	18%	64	19%
Примечания: переведено и адаптировано с [6]. Notes: translated and adapted from [6].								

Международные данные согласно публикациям в журнале “*Clinical pharmacology and Therapeutics*” [6].

Количество ежегодно публикуемых оригинальных статей увеличилось к 2021 году в 6 раз в сравнении с 2015 годом. Наиболее распространёнными темами публикаций были фармакометрия / машинное обучение и фармакогенетика. RWD занимала третье место, область, упоминание которой больше всего выросло с 2015 по 2021 год с точки зрения представленности в публикациях журнала. Схожая тенденция отмечается и в отечественных журналах, что указывает на всё более возрастающий интерес к этой области со стороны медицинского сообщества (табл. 3). Освещение остальных тем оставалось неизменным в течении 7 лет. Количество публикаций в этой области уменьшалось с годами, данная тенденция нашла своё отражение также и в отечественных журналах.

Безусловно, тенденции в клинической фармакологии развиваются не изолировано, есть ряд выраженных пересечений — машинного обучения и RWD; фармакогеномики и RWD (рис. 1).

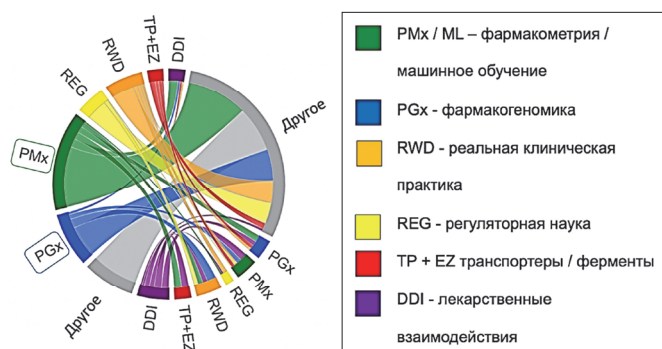


Рис. 1. Пересечение ключевых направлений в международных клиничко-фармакологических исследованиях [6]

Fig. 1. Intersection of key directions in international clinical and pharmacological research [6]

Три ведущие терапевтические области, представленные в журнале с 2015 по 2021 гг., включали кардиологию, онкологию и инфекционные заболевания. Как и ожидалось, в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции, в 2021 году инфекционные заболевания будут наиболее широко представленной отдельной терапевтической областью. В соответствии с этой тенденцией, статьи о малых молекулах были направлены на инфекционные заболевания чаще, чем на другие области. Данные тенденции также находят своё отражение и в отечественных журналах.

Обсуждение / Discussion

Одной из современных классификаций лекарств считают их разделение на три группы в зависимости

от следующих критериев: совершенством процессов их производства; опытом клинического применения или готовностью к клиническому использованию; рентабельностью [15]. Первая группа — это зрелые (*англ. mature*) медицинские технологии. К ним отнесены низкомолекулярные соединения (так называемые «малые молекулы») и биотехнологические препараты (моноклональные антитела, рекомбинантные белки, в том числе и биспецифические). Вторая группа — разрабатываемые или развивающиеся (*англ. advancing*) медицинские технологии, находящиеся в процессе клинических испытаний поздних фаз или готовые к выводу на рынок. К этой группе относят лекарственные препараты передовой терапии (*англ. advanced therapy medicinal products; ATMPs*). Третья группа — зарождающиеся (*англ. emerging*) медицинские технологии, находящиеся, как правило, на этапе доклинических или ранних фазах клинических исследований. В их числе технологии редактирования генов с помощью CRISPR/Cas9, ZEN, TALEN или других мегануклеаз, технологии направленной деградации белков (*англ. targeted protein degradation*) с помощью комбинированных молекул направленного протеолиза белка (*англ. proteolysis targeting chimera; PROTAC*). Перспективы клинического использования этих лекарств представляются крайне широкими [16].

За последние годы эти новые методы лечения как в отечественных, так и в международных журналах по клинической фармакологии, безусловно, нашли своё отражение. Хотя доля оригинальных статей, посвящённых малым молекулам, остаётся сравнительно высокой и составляет более 80% всех публикаций, количество работ, посвящённых другим терапевтическим модальностям, увеличилось. К 2021 году биотехнологические препараты стали второй наиболее распространённой темой, помимо малых молекул. Другие новые методы, изучаемые в работах, варьировались от биомаркеров, генной терапии, малых интерферирующих РНК и клеточной терапии [16]. Например, в ответ на эти тенденции журнал “*Clinical pharmacology and Therapeutics*” в сентябре 2023 года опубликовал специальный тематический выпуск, который был посвящён новым методам лечения [22]. Учитывая опыт иностранных коллег, отечественные журналы также всё чаще начинают освящать новые терапевтические подходы, однако их доля среди оригинальных статей до сих пор остаётся критически низкой (менее 2%).

Нами был проведён сравнительный анализ российский оригинальных публикаций по клинической фармакологии и международных за последние годы (7 лет). Результаты представлены на рис. 2.

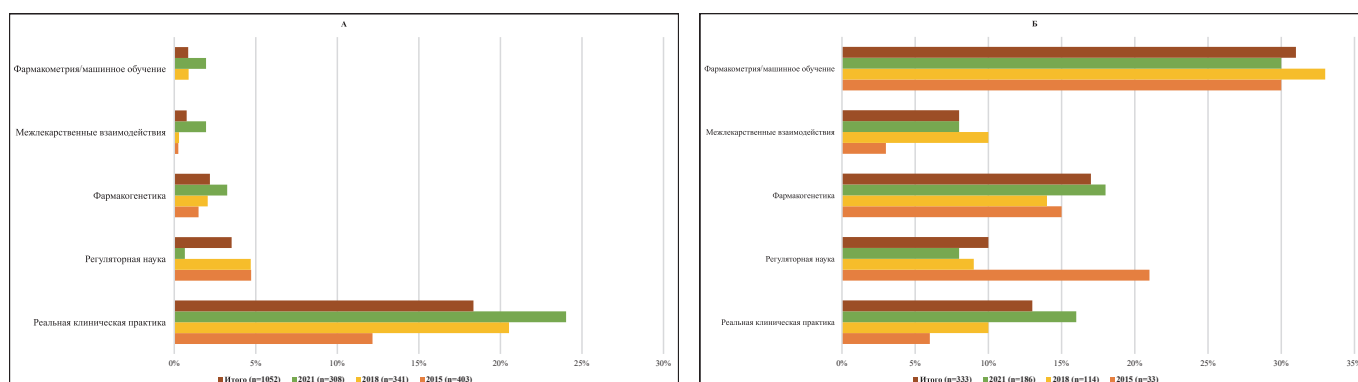


Рис. 2. Сравнительная динамика публикаций по ключевым темам по годам
Примечания: А — отечественные журналы; Б — журнал «Clinical pharmacology and Therapeutics»
Fig. 2. Comparative dynamics of publications on key topics by year
Notes: А — domestic journals; Б — journal “Clinical pharmacology and Therapeutics”

Как видно из данных, представленных на рис. 2, в журнале “*Clinical Pharmacology and Therapeutics*” более 30% научных публикаций фокусируются на вопросы, касающиеся фармакометрии и машинного обучения [6]. Например, одним из стремительно развивающихся в последние десятилетия, подходов в фармакометрии является разработка лекарственных средств, основанная на математических моделях (*англ.* Model-Informed Drug Development; MIDD), в рамках которой для содействия разработке новых лекарственных средств и развитию здравоохранения используется широкий спектр количественных моделей. Эти модели, обеспечивающие платформу для интеграции текущего понимания болезни, характеристик пациента и клинической фармакологии, используются при оптимизации и подборе дозировок, разработке клинических программ и испытаний, выявлении подтверждающих доказательств эффективности и разработке новой политики [17, 18]. Прогностические модели также находят своё применение при решении вопросов о дозировании лекарственных средств в уязвимых группах пациентов, например, у детей [19]. Для поддержки разработки новых методов лечения развиваются подходы к моделированию на основе физиологических показателей и количественной системной фармакологии. В публикациях рассматривают разработку и применение фармакометрических моделей, описывающих реакции опухоли, для оценки клинического ответа на онколитический вирус [20]. В одной из работ, авторами была продемонстрирована потенциальную ценность механистических моделей для совершенно другого класса новых методов лечения: микробиомной терапии [21]. Описание фармакокинетики этой группы лекарств представляет собой уникальную задачу для клинических фарма-

колов. Была разработана клеточная фармакокинетическая-фармакодинамическая количественная модель живых биопрепаратов, которая описывает рост и конкуренцию бактерий, действие ванкомицина, связывание и открепление от эпителиальной поверхности, а также производство и выведение бутирата в качестве терапевтического метаболита. Модель обеспечивает основу для разработки таких лекарственных препаратов на основе моделей и может быть использована для принятия решений о предварительной обработке антибиотиками и режимах дозирования.

Интеграция фармакогеномики в клиническую практику неуклонно развивается, усилия направлены на преобразование результатов исследований в научно обоснованные стратегии оптимизации применения лекарственных средств. Фармакогеномика играет важнейшую роль в принятии решений о назначении и дозировке лекарств для улучшения клинических результатов и снижения нежелательных реакций [23–26]. Кроме того, будущее прецизионной медицины во многом зависит от фармакогеномики и мониторинга лекарственных средств, что ставит клиническую фармакологию в центр индивидуализированного подхода к лечению [27]. Клеточная и генная терапия, например, генная терапия на основе вирусных векторов и клеточная терапия CAR-T (*англ.* Chimeric Antigen Receptor T-cells), обладает трансформационным потенциалом в лечении заболеваний с высокими неудовлетворёнными потребностями. Однако эти новые методы также имеют тенденцию к более высокой частоте неудач после завершения клинических исследований и до подачи заявки в регуляторные органы, а также к более высокой частоте неудач во время рассмотрения регуляторными органами, чем для малых молекул.

Для решения этой проблемы, предлагаются подходы применения методов разработки лекарств на основе моделей для подбора дозы и инновационных стратегий проведения испытаний для разработки генной и клеточной терапий [28]. Они предлагают несколько новых подходов к решению проблем клинических испытаний генной терапии, таких как небольшой размер выборки пациентов или неоднозначная естественная история болезни, и представляют различные инструменты для поддержки будущих разработок генной терапии.

В последнее десятилетие широкое распространение получили системы электронных медицинских карт, а смартфоны и носимые устройства позволяют пациентам постоянно генерировать огромное количество данных о состоянии здоровья. Использование цифровых медицинских технологий и телемедицины ещё больше возросло в условиях пандемии и возрастает по сей день. Использование RWD может способствовать выполнению миссии клинической фармакологии, заполняя пробелы в знаниях между клиническими испытаниями и RWD [29]. Например, необходимо понимать особенности применения лекарственных препаратов и клинические исходы в группах пациентов, которые могут быть недостаточно представлены или отсутствовать в клинических исследованиях, проводимых в рамках программ разработки лекарственных средств, например, у пациентов с нарушениями функций органов или принимающих сопутствующие лекарственные средства, беременных женщин, у детей и пожилых людей. Основываясь на RWD, можно лучше понять соотношение пользы и риска лекарственных средств для этих подгрупп пациентов и разработать соответствующие стратегии мониторинга и управления лечением [30]. Признавая важную роль данных, полученных в RWD, стратегический фокус оригинальных статей в журналах-лидерах направлен на исследования RWD, также существуют и развиваются отечественные журналы, ключевой областью которых является предоставление современных методологических подходов проведения и анализа данных RWD [31]. В ЕАЭС отмечаются позитивные тенденции, направленные на обеспечение устойчивого развития правового регулирования использования данных RWD для поддержки принятия решений в ЕАЭС.

Стимулирование научных инноваций является одной из ключевых областей развития, что находит отражение в новых государственных инициативах, направленных на стимулирование научно-технологического развития фармацевтической промыш-

ленности РФ и внедрение новых технологических инноваций [32]. Инновации в области новых терапевтических областей для последующей разработки и исследований новых лекарственных средств непосредственно найдут отражение в публикуемых оригинальных исследованиях в отечественных журналах и позволят существенно расширить освещение данных тем. Научные журналы служат платформой для междисциплинарных и разнообразных оригинальных исследований в отношении различных терапевтических областей, методологий и методов лечения. Интеграция разнообразных технологических и научных достижений жизненно важна для ускорения понимания аспектов клинической фармакологии при разработке лекарств и преодоления ограничений для терапевтических инноваций и конечной пользы для пациентов. Эта революция в области новых методов лечения требует от учёных, преподавателей и специалистов в области клинической фармакологии быстрой адаптации и развития новых навыков и опыта. Скрампный вклад оригинальных статей, посвящённых новым методам лечения, в общее содержание отечественных и международных журналов также является отражением, возможно, несколько ограниченной роли дисциплины в разработке новых терапевтических средств, то сейчас самое время адаптировать подходы и сделать упор на современные, развивающиеся тенденции.

Заключение / Conclusions

Согласно мнению экспертов Международного общества фундаментальной и клинической фармакологии (*англ.* The International Union of Basic and Clinical Pharmacology; IUPHAR) [33], Всемирной организации здравоохранения [4] и Совета международных организаций медицинских наук (*англ.* The Council for International Organizations of Medical Sciences; CIOMS) [34], клиническая фармакология является научной дисциплиной, которая включает в себя все аспекты взаимодействий между лекарствами и человеком. Клиническая фармакология меняется вместе с появлением новых трендов, что находит своё отражение в ландшафте научных статей, публикуемых в специализированных журналах.

Основные тенденции, наблюдаемые в отечественных журналах по клинической фармакологии, соотносятся с таковыми, наблюдаемыми и в зарубежных журналах. Однако отмечается некоторое отставание в вопросах освещения подходов использования машинного обучения и фармакометрии, а также дан-

ных фармакогенетических исследований. Дальнейшая интеграция информационных технологических и научных достижений позволит улучшить понима-

ние аспектов клинической фармакологии при разработке и использовании лекарственных средств и принесёт пользу для пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределён следующим образом: *Колбин А. С.* — концепция исследования, редактирование текста рукописи; *Радаева К. С.* — написание текста рукописи, редактирование текста рукописи, статистический анализ данных; *Мотринчук А. Ш., Свечкарева И. Р.* — написание текста рукописи.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: alex.kolbin1971@gmail.com
ORCID ID: [0000-0002-1919-2909](https://orcid.org/0000-0002-1919-2909)
eLIBRARY SPIN-код: 7966–0845

Радаева Ксения Сергеевна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Автор ответственный за переписку
e-mail: xenrada@gmail.com
ORCID ID: [0000-0003-2121-094X](https://orcid.org/0000-0003-2121-094X)
eLIBRARY SPIN-код: 7529–5352

Мотринчук Айтэн Шерифовна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: aitesha555@yandex.ru
ORCID ID: [0000-0003-2863-792X](https://orcid.org/0000-0003-2863-792X)
eLIBRARY SPIN-код: 4352–5115

Свечкарева Изабелла Размиковна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: Bellaliza@yandex.ru
ORCID ID: [0009-0002-6681-232X](https://orcid.org/0009-0002-6681-232X)
eLIBRARY SPIN-код: 3301–6428

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution

All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Kolbin AS* — study concept, manuscript editing; *Radaeva KS* — manuscript writing, manuscript editing, statistical analysis of data; *Motrinchuk AS, Svechkareva IR* — manuscript writing.

Financing

The study was performed without external funding.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey S. Kolbin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation
e-mail: alex.kolbin1971@gmail.com
ORCID ID: [0000-0002-1919-2909](https://orcid.org/0000-0002-1919-2909)
eLIBRARY SPIN-code: 7966–0845

Kseniia S. Radaeva — Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: xenrada@gmail.com
ORCID ID: [0000-0003-2121-094X](https://orcid.org/0000-0003-2121-094X)
eLIBRARY SPIN-code: 7529–5352

Aiten S. Motrinchuk — Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Russian Federation
e-mail: aitesha555@yandex.ru
ORCID ID: [0000-0003-2863-792X](https://orcid.org/0000-0003-2863-792X)
eLIBRARY SPIN-code: 4352–5115

Izabella R. Svechkareva — Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Russian Federation
e-mail: Bellaliza@yandex.ru
ORCID ID: [0009-0002-6681-232X](https://orcid.org/0009-0002-6681-232X)
eLIBRARY SPIN-code: 3301–6428

Список литературы / References

- Mitchell Bruce J. *Materia Medica and Therapeutics: An Introduction to the Rational Treatment of Disease*. Maven Books; 2019.
- Колбин А.С. Клиническая фармакология для педиатров: учебное пособие. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — doi: 10.33029/97045920-1-CPH-2021-1-288 [Kolbin A.S. *Klinicheskaya farmakologiya dlya peditatrov: uchebnoe posobie*. — Moskva: GEOTAR-Media, 2020. (in Russ.)] doi: 10.33029/97045920-1-CPH-2021-1-288.
- Dollery CT. Clinical pharmacology — the first 75 years and a view of the future. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(6):650-665. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02672.x.
- Clinical Pharmacology. Scope, Organisation training. Report of a WHO study group. World Health Organ. *Tech.Rep.Ser* 1970;446:5 – 21.
- Clinical Pharmacology. The European challenge. WHO regional Publications, European series 1991; No 39.
- Minichmayr IK, Smith DM, Giacomini KM, van der Graaf PH. Trends in Clinical Pharmacology and Therapeutics. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(1):11-14. doi:10.1002/cpt.2931.
- Решение Совета ЕЭК от 17.03.2022 № 36 "О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения" [Reshenie Soveta EEK ot 17.03.2022 № 36 "O vnesenii izmenenii v Pravila registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya" (in Russ.)].
- Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / М.А. Авксентьев, В.Б. Герасимов, М.В.Сура; под ред. П.А. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2004. [Kliniko-ekonomicheskii analiz (otsenka, vybor meditsinskikh tekhnologii i upravlenie kachestvom meditsinskoi pomoshchi). M.A. Avksent'ev, V.B. Gerasimov, M.V.Sura; pod red. P.A. Vorob'eva. — Moscow: Nyudiamed, 2004. (In Russ.)].
- Фармакоэпидемиология: пособие / Т.Л. Галанкин, Е.В. Вербицкая; под ред. А.С. Колбина. — СПб.: Издательство СПбГМУ, 2015. [Farmakoepidemiologiya: posobie. T.L. Galankin, E.V. Verbitskaya; pod red. A.S. Kolbina. — Saint – Petersburg: Izdatel'stvo SPbGMU, 2015 (In Russ.)].
- PharmGKB® <https://www.pharmgkb.org/> (2001—2019).
- Сычев Д.А., Отделенов В.А. Межлекарственные взаимодействия в практике интерниста: взгляд клинического фармаколога. *Справочник поликлинического врача*. 2014; 12:18-21. [Sychev D.A., Otdelenov V.A. Mezhlekarstvennye vzaimodeistviya v praktike internista: vzglyad klinicheskogo farmakologa. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2014; 12:18-21. (In Russ.)]
- Giacomini KM, Huang SM. More Than Pharmacokinetics: Transporters in Clinical Pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112(3):423-426. doi:10.1002/cpt.2710
- Barrett JS, Bishai R, Bucci-Rechtweg C, et al. Challenges and Opportunities in the Development of Medical Therapies for Pediatric Populations and the Role of Extrapolation. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(3):419-433. doi:10.1002/cpt.1000
- Andaur Navarro CL, Damen JAA, Takada T, et al. Risk of bias in studies on prediction models developed using supervised machine learning techniques: systematic review. *BMJ*. 2021;375: n2281. doi:10.1136/bmj. n2281.
- Fraterman S, Xie W, Wu C, Thielmann M, Yudhistira B. New drug modalities offer promise and Peril. 2023. Доступно на: <https://www.bcg.com/publications/2023/benefits-and-risks-of-new-drug-modalities>. Дата обращения: 01.01.2024.
- Гомон Ю.М., Колбин А.С. Лекарственные препараты передовой терапии: перспективы внедрения в клиническую практику в педиатрии. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(1):34–47. [Gomon Yu.M., Kolbin A.S. Lekarstvennye preparaty peredovoi terapii: perspektivy vnedreniya v klinicheskuyu praktiku v pediatrii. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2024;23(1):34–47. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v23i1.2654.
- Wang Y, Zhu H, Madabushi R, Liu Q, Huang SM, Zineh I. Model-Informed Drug Development: Current US Regulatory Practice and Future Considerations. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(4):899-911. doi:10.1002/cpt.1363.
- Madabushi R, Wang Y, Zineh I. A Holistic and Integrative Approach for Advancing Model-Informed Drug Development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8(1):9-11. doi:10.1002/psp4.12379.
- Колбин А.С., Радаева К.С. Дозирование лекарственных средств в педиатрии: возможные подходы. *Вопросы современной педиатрии*. 2023; 22(4):289-297. doi: 10.15690/vsp.v22i4.2593 [Kolbin Alexey S., Radaeva Kseniya S. Drug Dosing in Pediatrics: Possible Approaches. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2023;22(4):289–297. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2593>.
- Parra-Guillen ZP, Sancho-Araiz A, Mayawala K, et al. Assessment of Clinical Response to V937 Oncolytic Virus After Intravenous or Intratumoral Administration Using Physiologically-Based Modeling. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(3):623-632. doi:10.1002/cpt.2937.
- Renardy M, Prokopenko AJ, Maxwell JR, et al. A Quantitative Systems Pharmacology Model Describing the Cellular Kinetic-Pharmacodynamic Relationship for a Live Biotherapeutic Product to Support Microbiome Drug Development. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(3):633-643. doi:10.1002/cpt.2952.
- Choi Y, Vinks A, van der Graaf PH. Novel Therapeutic Modalities: The Future is Now. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(3):493-496. doi: 10.1002/cpt.2996.
- Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(11):1711-1722. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.001.
- Hattinger CM, Patrizio MP, Luppi S, Serra M. Pharmacogenomics and Pharmacogenetics in Osteosarcoma: Translational Studies and Clinical Impact. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4659. doi:10.3390/ijms21134659.
- Jeibouei S, Akbari ME, Kalbasi A, et al. Personalized medicine in breast cancer: pharmacogenomics approaches. *Pharmgenomics Pers Med*. 2019; 12:59-73. doi:10.2147/PGPM.S167886.
- Zhou DT et al. Emerging role for pharmacogenomics in HIV research in Africa. *Future Virology*. 2021;16(5):307-310. doi:10.2217/fvl-2020-0388.
- Verstegen RHJ, Ito S. The Future of Precision Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(5):903-906. doi:10.1002/cpt.1622.
- Mitra A, Ahmed MA, Krishna R, et al. Model-Informed Approaches and Innovative Clinical Trial Design for Adeno-Associated Viral Vector-Based Gene Therapy Product Development: A White Paper. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(3):515-529. doi:10.1002/cpt.2972.
- Liu Q, Ramamoorthy A, Huang SM. Real-World Data and Clinical Pharmacology: A Regulatory Science Perspective. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(1):67-71. doi:10.1002/cpt.1413.
- Колбин А.С., Ниязов Р.Р., Калиниченко В.В., Глаголев С.В. Применение данных реальной клинической практики с позиции клинической фармакологии при разработке лекарственных средств. *Клиническая фармакология и терапия*. 2023;32(4):16-23. [Kolbin AS, Niyazov RR, Kalinichenko VV, Glagolev SV. Use of realworld data for drug development. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther*. 2023;32(4):16-23 (In Russ.)] doi: 10.32756/0869-5490-2023-4-16-23.
- Колбин А.С. Зачем нужен новый научный электронный журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства»? *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2021;1(1):2-4. [Kolbin A.S. Why do we need "Real-World Data & Evidence", the new scientific electronic journal? *Real-World Data & Evidence*. 2021;1(1):2-4. (In Russ.)] doi: 10.37489/2782-3784-myrwd-1.
- Распоряжение Правительства Российской Федерации "Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года" от 07.04.2023 № 1495-р. Официальный интернет-портал правовой информации, 2023 [Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii "Strategiya razvitiya farmatsevticheskoi promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii na period do 2030 goda" ot 07.04.2023 № 1495-r. Ofitsial'nyi internet-portal pravovoi informatsii, 2023. (In Russ.)].
- Harding SD, Armstrong JF, Faccenda E, et al. The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY in 2024. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(D1): D1438-D1449. doi:10.1093/nar/gkad944.
- CIOMS Cumulative glossary with a focus on pharmacovigilance. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2022. doi: 10.56759/ocef1297.



Фокус на ломефлоксацин: эффективность и безопасность

© Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация. Представлены результаты клинических исследований применения ломефлоксацина при широком спектре заболеваний.

Цель работы — провести анализ эффективности и безопасности применения ломефлоксацина по результатам клинических исследований, опубликованных в научной литературе. Большой клинический опыт применения фторхинолонов у миллионов больных свидетельствует о высокой их эффективности при лечении инфекций различного генеза и локализации. Ломефлоксацин — дифторированный представитель группы фторхинолонов, является бактерицидным средством и обладает широким спектром антимикробного действия с повышенной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Важнейшим свойством ломефлоксацина является высокая биодоступность — более 98% при его пероральном применении.

Антибактериальная эффективность ломефлоксацина для перорального применения исследовалась при инфекциях дыхательных путей, мочевыводящих путей, акушерских и гинекологических инфекциях, суставных, кожных, а также при инфекциях в области рта, ушей, носа, горла и глаз. Более того, ломефлоксацин применялся в качестве ушного раствора для лечения среднего отита, а также в форме офтальмологического раствора при лечении глазных инфекций.

В исследованиях, проведённых в западных странах, от 72 до 94% пациентов с инфекциями дыхательных путей, получавших ломефлоксацин (400 мг один раз в день), наблюдалось улучшение клинических симптомов: возбудители бактерий были уничтожены в 80–90% случаев.

Ломефлоксацин хорошо переносился, большинство побочных эффектов имели лёгкую или умеренную степень тяжести и были обратимыми. Самыми частыми нежелательными явлениями были симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, боль/дискомфорт). Кроме того, головная боль, головокружение, преходящая бессонница и реакции со стороны кожи или гиперчувствительности, включая фоточувствительность, отмечались у меньшего количества пациентов.

Исходя из обширного клинического опыта применения ломефлоксацина, можно утверждать, что препарат зарекомендовал себя, как лекарственное средство с доказанной эффективностью и известным профилем безопасности.

Ключевые слова: ломефлоксацин; фторхинолоны; эффективность; безопасность; клинические исследования

Для цитирования: Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В. Фокус на ломефлоксацин: эффективность и безопасность. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):43–51. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-43-51>. EDN: PGOWSD.

Поступила: 05.05.2024. **В доработанном виде:** 17.05.2024. **Принята к печати:** 25.06.2024. **Опубликована:** 25.06.2024.

Focus on lomefloxacin: effectiveness and safety

© Alexander L. Khokhlov, Julia V. Rybachkova
Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract. The results of clinical studies on the use of lomefloxacin for various diseases are presented.

The purpose of this study was to analyze the effectiveness and safety of lomefloxacin based on the results of clinical studies published in the scientific literature. Extensive clinical experience with the use of fluoroquinolones in millions of patients indicates their high effectiveness in treating infections of various origins and localities. Lomefloxacin, a difluorinate representative of the fluoroquinolone group, is a bactericidal agent with a wide spectrum of antimicrobial activity against gram-negative and gram-positive microorganisms. The most important property of lomefloxacin is its high bioavailability — more than 98% when administered orally.

The effectiveness of oral lomefloxacin against respiratory tract, urinary tract, obstetric, and gynecological infections, joint infections, skin infections, and mouth, ears, nose, throat, and eyes infections has been studied. Moreover, lomefloxacin has been used as an otic solution to treat otitis media and in the form of an ophthalmic solution to treat eye infections.

In studies conducted in Western countries, 72 to 94% of patients with respiratory tract infections treated with lomefloxacin (400 mg once daily) experienced improvement in clinical symptoms: the causative bacteria were eliminated in 80 to 90% of cases.

Lomefloxacin was well tolerated, and most adverse effects were mild to moderate and reversible. The most common adverse events were gastrointestinal symptoms (nausea, diarrhea, pain/discomfort). In addition, headache, dizziness, transient insomnia, skin hypersensitivity reactions, including photosensitivity, were reported in fewer patients.

Based on extensive clinical experience with the use of lomefloxacin, it can be argued that the drug has established itself as a drug with proven effectiveness and a known safety profile.

Keywords: lomefloxacin; fluoroquinolones; efficiency; safety; clinical researches

For citation: Khokhlov AL, Rybachkova JV. Focus on lomefloxacin: effectiveness and safety. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(2):43–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-43-51>. EDN: PGOWSD.

Received: 05.05.2024. **Revision received:** 17.05.2024. **Accepted:** 25.06.2024. **Published:** 25.06.2024.

Введение / Introduction

Ломефлоксацин — дифторированный представитель группы фторхинолонов, обладает широким спектром антимикробного действия с повышенной активностью в отношении грамотрицательных бактерий и стафилококков. Ломефлоксацин при пероральном применении проявляет высокую биодоступность, превышающую 98%. Это означает, что практически полное количество препарата, принятого внутрь, попадает в системный кровоток и может эффективно осуществлять своё лечебное действие. Этот факт является весьма важным, особенно когда речь идёт о лечении инфекционных заболеваний. Высокая биодоступность ломефлоксацина позволяет достигать необходимых концентраций препарата в крови и тканях организма, что обеспечивает максимальную эффективность лечения. Кроме того, она также способствует минимизации возможных побочных эффектов, так как более высокая концентрация препарата в нужных участках тела может быть достигнута при меньшей дозировке. Ломефлоксацин, благодаря своей высокой биодоступности, представляет собой эффективный и удобный в применении препарат, способный успешно справиться с инфекционными заболеваниями.

Антибактериальная эффективность ломефлоксацина для перорального применения исследовалась при инфекциях дыхательных путей, неосложнённых и осложнённых инфекциях мочевыводящих путей, акушерских и гинекологических инфекциях, суставных, кожных, а также при инфекциях в области рта, ушей, носа, горла и глаз. Более того, ломефлоксацин применялся в качестве ушного раствора для лечения среднего отита, а также в форме офтальмологического раствора при лечении глазных инфекций.

В рамках клинических исследований было установлено, что ломефлоксацин проявляет высокую эффективность, сравнимую с другими хинолонами. Он не только значительно снижает уровень

инфекции, но и демонстрирует аналогичную эффективность в сравнении с прочими антибактериальными препаратами, которые широко применяются для лечения данного типа инфекций.

Ломефлоксацин обладает определёнными преимуществами по сравнению с другими хинолоновыми антибактериальными препаратами. Одно из главных его преимуществ заключается в том, что его можно назначать пациентам всего один раз в день. Это значительно облегчает процесс лечения и повышает его эффективность. Кроме того, при приёме ломефлоксацина не требуется коррекция дозы других препаратов, таких как теофиллин. Это особенно важно для пациентов, одновременно получающих этот бронходилататор.

Таким образом, пероральный приём ломефлоксацина является удобным и эффективным способом борьбы с различными инфекционными заболеваниями. Благодаря его широкому спектру действия, этот антибактериальный препарат может быть использован для лечения множества инфекций. Ломефлоксацин становится полезным инструментом в борьбе с разнообразными бактериальными агентами, обеспечивая высокую эффективность и удобство в применении.

Цель работы / The purpose of the work — провести анализ эффективности и безопасности применения ломефлоксацина по результатам клинических исследований, опубликованных в научной литературе.

Аспекты применения ломефлоксацина по результатам клинических исследований / Aspects of the use of lomefloxacin according to the results of clinical studies

Инфекции дыхательных путей / Respiratory tract infections

В двойном слепом исследовании по подбору дозы с целью оценки эффективности перорального

приёма ломефлоксацина в дозе 200 мг два и три раза в день у японских пациентов с инфекциями дыхательных путей улучшение клинических симптомов наблюдалось при обеих схемах лечения [1].

Терапия ломефлоксацином в дозах от 300 до 600 мг в день два или три раза в день также улучшила клинические симптомы у ряда небольших групп японских пациентов с инфекциями дыхательных путей (обычно $n < 20$). Например, у пациентов, принимавших ломефлоксацин в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 3–21 дня, наблюдалась клиническая эффективность от 80 до 100%. В этих исследованиях ломефлоксацин оказался эффективен как против *H. influenzae*, так и против *S. pneumoniae*.

Приём ломефлоксацина 400 мг один раз в день был столь же эффективен, как и приём той же дозы два раза в день у 100 западных пациентов с обострением хронического бронхита. У 96% пациентов, получавших лечение один раз в день, наблюдалось улучшение клинических симптомов (по сравнению с 98% пациентов, получавших лечение два раза в день), при этом не было значительной разницы в бактериальной эффективности (соответствующая бактериальная эффективность, показатели эффективности составили 86 и 92%). Два режима введения имели одинаковую антибактериальную активность против *H. influenzae* (элиминировано от 92 до 100% изолятов) и *P. aeruginosa* (элиминировано от 75 до 77% изолятов) [2].

Результаты 14-дневного контролируемого исследования с участием 358 японских пациентов с обострением хронического заболевания дыхательных путей (бронхит или эмфизема лёгких) или пневмонией продемонстрировали, что пероральный приём ломефлоксацина (200 мг 3 раза в день) обладал одинаковой клинической эффективностью при каждом показании (эффективность была от хорошей до отличной от 71 до 73% пациентов). Ломефлоксацин обладал более высокой антибактериальной активностью, чем цефаклор в дозе 500 мг 3 раза в день (бактерии были уничтожены у 78% пациентов, в группе ломефлоксацина по сравнению с 62% пациентами в группе цефаклора), при этом значительно больше изолированных бактерий было уничтожено ломефлоксацином (общая скорость элиминации составила 75% против 56% изолированных штаммов; $p = 0,02$).

У западных пациентов с обострением хронического бронхита ломефлоксацин в дозе 400 мг один раз в день был по меньшей мере столь же эффективен, как амоксициллин в дозе 500 мг или цефаклор в дозе 250 мг 3 раза в день. Бактериальная эффективность была продемонстрирована у 80–90%

реципиентов при приёме ломефлоксацина (по сравнению с 65–80% для амоксициллина и 53–73% для цефаклора). Эти различия достигли значимости в 2-х исследованиях, сравнивающих эффективность ломефлоксацина и цефаклора [3], а также в двух исследованиях, в которых сравнивалась относительная эффективность ломефлоксацина и ампициллина у 533 пациентов: клиническая эффективность была достигнута у 72–94% пациентов, получавших ломефлоксацин, и у 46–94% пациентов в группе амоксициллина. Грамположительные бактерии (в основном *S. aureus* и *S. pneumoniae*) и грамотрицательные *B. catarrhalis* уничтожались в одинаковой степени ломефлоксацином, цефаклором и амоксициллином, эрадикация составила 61–100% [3]. Однако в отношении грамотрицательных бактерий (в основном *H. influenzae*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*) наблюдалась тенденция к большей эффективности ломефлоксацина [3, 1].

Инфекции мочевыводящих путей / Urinary tract infections

Ломефлоксацин в дозе 200–600 мг в день, назначаемый 2–3 раза в день в течение 14 дней, продемонстрировал эффективность у небольшого числа японских пациентов (обычно $n < 30$) с осложнёнными или неосложнёнными инфекциями мочевыводящих путей. Показатели клинической эффективности варьировались от 80 до 100% у пациентов с неосложнёнными инфекциями и от 50 до 90% у пациентов с более тяжёлыми инфекциями [1].

В исследованиях, проведённых в Японии, применение ломефлоксацина в дозе 100 или 200 мг трижды в день, имело такую же эффективность, как и норфлоксацин в дозе 100 или 300 мг 3 или 4 раза в день у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей. У пациентов с неосложнёнными инфекциями режимы приёма ломефлоксацина в разделённых дозах (600 мг в день) показали уровень клинической эффективности 83% (по сравнению с 86% пациентов в группе норфлоксацина в дозе 300–800 мг в день).

Опубликованные отчёты о данных контролируемых сравнительных исследований, проведённых на западных пациентах, показали, что ломефлоксацин в дозе 400 мг один раз в день по меньшей мере так же эффективен, как норфлоксацин в дозе 400 мг два раза в день или ципрофлоксацин в дозе 250–500 мг два раза в день как при осложнённых, так и при неосложнённых инфекциях мочевых путей, но более эффективен, чем ко-тримоксазол в дозе 160/800 мг два раза в день при осложнённых инфекциях.

У пациентов с осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей клиническая эффективность препарата отмечалась у 86–99% пациентов при приёме ломефлоксацина, норфлоксацина и ципрофлоксацина и 80% пациентов, получавших ко-тримоксазол. Бактерии были уничтожены у 93–100% пациентов с неосложнёнными инфекциями и у 92–97% пациентов с осложнёнными инфекциями на фоне терапии ломефлоксацином. Похожие результаты наблюдались у пациентов, получавших ципрофлоксацин (96%), но более низкие показатели были связаны с терапией норфлоксацином (от 85 до 100% при неосложнённых инфекциях и примерно 78% при осложнённых инфекциях) и ко-тримоксазол (81–93% и 67%, соответственно). *E. coli* была возбудителем, наиболее часто выделяемым у пациентов в этих сравнительных исследованиях [1].

В трёх контролируемых клинических исследованиях неосложнённого цистита у женщин (два проведённых в США и одно в Канаде) ломефлоксацин сравнивали с другими пероральными противомикробными препаратами. В этих исследованиях с использованием очень строгих критериев оценки терапии и микробиологических критериев через

5–9 дней после терапии были получены следующие результаты эрадикации бактерий (табл. 1).

В результате контролируемого клинического исследования неосложнённого цистита, проведённого в Швеции, был проведён сравнительный анализ 3-дневного лечения ломефлоксацином с 7-дневным лечением ломефлоксацином и 7-дневным лечением норфлоксацином [4]. Исследование осуществлялось с использованием строгих критериев оценки терапии и микробиологических показателей через 5–9 дней после лечения. Результаты эрадикации бактерий представлены в табл. 2.

**Гинекологические инфекции /
Gynaecological infections**

В большинстве японских несравнительных исследований пациентов с различными акушерскими и гинекологическими инфекциями, включая эндометрит, аднексит, внутриутробные инфекции, пельвиоперитонит и абсцесс бартолиновой железы, ломефлоксацин в дозе 300–600 мг в день в несколько приёмов в течение 3–14 дней улучшал клинические симптомы у 70–100% пациенток.

Таблица 1

Результаты эрадикации бактерий при применении ломефлоксацина при неосложнённом цистите (исследования в США и Канаде) [1]

Table 1

Results of bacterial eradication when using lomefloxacin for uncomplicated cystitis (studies in the USA and Canada) [1]

Бактерии	Ломефлоксацин 3-дневное лечение	Норфлоксацин 3-дневное лечение	Офлоксацин 3-дневное лечение	Триметоприм/сульфаметоксазол 10-дневное лечение
<i>E. coli</i>	133/135 (99%)	36/39 (92%)	65/67 (97%)	33/34 (97%)
<i>K. pneumoniae</i>	7/7 (100%)	2/2 (100%)	4/4 (100%)	2/2 (100%)
<i>P. mirabilis</i>	8/8 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)
<i>S. saprophyticus</i>	11/11 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	0/0

Таблица 2

Результаты эрадикации бактерий при применении ломефлоксацина при неосложнённом цистите (исследование в Швеции) [1]

Table 2

Results of bacterial eradication when using lomefloxacin for uncomplicated cystitis (study in Sweden) [1]

Бактерии	Ломефлоксацин 3-дневное лечение	Ломефлоксацин 7-дневное лечение	Норфлоксацин 7-дневное лечение
<i>E. coli</i>	101/109 (93%)	102/104 (98%)	108/110 (98%)
<i>K. pneumoniae</i>	2/2 (100%)	5/5 (100%)	1/1 (100%)
<i>P. mirabilis</i>	0/0	6/6 (100%)	4/4 (100%)
<i>S. saprophyticus</i>	11/17 (65%)	23/23 (100%)	16/16 (100%)

При проведении исследования было обнаружено, что ломефлоксацин является эффективным средством для лечения определённых гинекологических заболеваний. Согласно полученным данным, 79% пациенток, страдающих аднекситом или внутриутробными инфекциями, положительно отреагировали на терапию данным препаратом, что немного ниже, чем при использовании бакампициллина (84%). Однако при бартолините или абсцессе бартолиновой железы, доля положительных результатов при использовании ломефлоксацина составила 90 и 77% соответственно, что свидетельствует о его высокой эффективности в лечении указанных заболеваний. Отмечается, что хотя данные препараты оказывали деструктивное воздействие на бактерии у 88% пациентов, получавших ломефлоксацин, в сравнении с 72% пациентов, получавших бакампициллин, эта разница не являлась статистически значимой. Важно отметить, что при использовании ломефлоксацина были полностью уничтожены следующие штаммы бактерий: *S. haemolyticus*, *S. pyogenes*, *Klebsiella* spp., *H. influenzae* и *Bacteroides* spp., если они были выделены в процессе изоляции [1].

Таким образом, эти результаты исследования подтверждают, что ломефлоксацин является эффективным средством в борьбе с определёнными гинекологическими инфекциями, особенно в случае бартолинита и абсцесса бартолиновой железы. Однако необходимо дополнительное исследование с большим количеством пациенток для полного подтверждения этих результатов [1].

Как однократные (200 или 300 мг), так и многократные дозы (200 мг 3 раза в день в течение до 14 дней) ломефлоксацина доказали свою эффективность при лечении гонококкового уретрита или цервицита у японских пациентов: оба режима достигли показателей клинической эффективности от 84 до 100% [5–7]. *N. gonorrhoeae* были уничтожены у 98–100% пациентов с гонорейным уретритом или цервицитом при применении однократной дозы ломефлоксацина (от 200 до 400 мг) [6, 7]. Также было показано, что однократная доза ломефлоксацина в 200 мг была столь же эффективна при однократной дозе 400 мг против инфекций, вызванных *N. gonorrhoeae*, как у мужчин ($n=91$), так и у женщин ($n=9$).

У пациентов с негонорейным уретритом повторное лечение ломефлоксацином по 200 мг 3 раза в день (в течение 7–14 дней) привело к полной эрадикации *U. urealyticum* (21 из 21 пациента) и *C. trachomatis* (19 из 19 пациентов) в одном исследовании [5].

Инфекции полости рта, уха, горла и носа / Infections of the mouth, ear, throat and nose

Ломефлоксацин — препарат с высокой антибактериальной эффективностью, что было продемонстрировано в исследованиях японских пациентов. Они страдали от инфекций полости рта, челюстно-лицевой области, пародонта, перикоронита и остиита. Большинство исследователей отметили значительное улучшение клинических симптомов инфекций у 72–100% пациентов, которые следовали схемам приёма препарата от 2 до 4 раз в день. Общая суточная доза составляла от 300 до 600 мг, препарат принимался в течение 3–9 дней [8].

Доказано, что клиническая эффективность препарата достигла 81% у 119 пациентов с пародонти-том. При лечении перикоронита или остиита ломефлоксацином по 200 мг два или три раза в день, в течение 3–7 дней, было уничтожено 96% возбудителей инфекций.

Результаты как неослеплённых, так и двойных слепых сравнительных исследований доз показали, что ломефлоксацин в виде ушного раствора также эффективен при среднем отите. Клиническая эффективность составляет от 80 до 100% и была достигнута у пациентов как с хроническим средним отитом, так и с обострением хронического среднего отита при лечении 0,3 или 0,5% раствором. Кроме того, ломефлоксацин в обеих концентрациях уничтожал от 80 до 100% изолятов *S. aureus* у пациентов с одиночной или смешанной инфекцией [1].

Терапия пероральным ломефлоксацином по 200 мг 3 раза в день устраняла клинические симптомы в такой же степени, как и норфлоксацин по 200 мг 3 раза в день у пациентов с острым лакунарным тонзиллитом, а также пипемидовая кислота у пациентов с острым или обострением хронического среднего отита. Ломефлоксацин (0,3% ушной раствор) имел аналогичную эффективность с цефменоксимом (0,1% ушной раствор) у пациентов с острым или обострением хронического среднего отита.

При элиминации наиболее часто выделяемых бактерий у 115 пациентов с острым лакунарным тонзиллитом, получавших ломефлоксацин перорально по 200 мг 3 раза в день в течение 7 дней, выявлено в 100% случаев *B. catarrhalis*, в 92% — *S. aureus*, в 83% — *S. pyogenes* и 93% — *Streptococcus* spp. У пациентов со средним отитом при идентичном режиме перорального приёма ломефлоксацина элиминировано 77% изолированных штаммов *S. aureus*, 65% штаммов *Staphylococcus* spp. и 44% штаммов *P. aeruginosa*. Более высокие показатели

эрадикации (86% для *S. aureus* и 82% для коагулазонегативных стафилококков) наблюдались при использовании ушного раствора ломефлоксацина [1].

Инфекции желчевыводящих путей и инфекционный энтерит / Biliary tract infections and infectious enteritis

При инфекциях желчевыводящих путей пероральное применение ломефлоксацина в дозе 100 или 200 мг 3 раза в день в течение 3–11 дней улучшало общие клинические симптомы примерно у 90% пациентов с холециститом [9].

Высокий клинический ответ (91%) достигнут у 76 больных инфекционным энтеритом, несколько выше общий показатель ответа (94%) — у 32 больных бактериальной дизентерией. Через 5 дней лечение ломефлоксацином привело к элиминации всех выделенных штаммов *Shigella* spp., *E. coli*, *Vibrio* spp. и *Aeromonas Hydrophilia*. Показатели эрадикации были ниже (от 71 до 80%) для изолированных сальмонелл и кампилобактерий [9].

Данные двойного слепого сравнительного исследования у 169 пациентов с инфекционным энтеритом (134 с бактериальной дизентерией) подтвердили хороший клинический ответ к ломефлоксацину и продемонстрировали, что 5-дневное лечение ломефлоксацином (600 мг/день, вводимый в разделённых дозах) приводило к значительно большей общей частоте клинического ответа, чем пипемидовая кислота в дозе 500 мг 4 раза в день (93 против 79%; $p \sim 0,05$), и значительно эрадицировало больше бактериальных штаммов (94 против 81%; $p \sim 0,01$) [9].

Другие инфекции / Other infections

В исследованиях, проведённых в Японии, пациенты с глазными инфекциями, включая дакриоцистит, мейбомиялит, ячмень и блефарит, реагировали на лечение пероральным ломефлоксацином. Улучшение клинических симптомов наблюдалось у 74–86% таких пациентов, принимавших перорально общую суточную дозу ломефлоксацина от 300 до 600 мг в течение 5 дней: бактерии были устранены у 64% пациентов.

Кроме того, применение офтальмологического раствора ломефлоксацина 3 раза в день у 33 пациентов с различными глазными инфекциями достигло клинической эффективности в 97%, а бактерии были уничтожены у 94% пациентов.

Ломефлоксацин при пероральном применении был эффективен как у хирургических, так и у нехи-

рургических пациентов с инфекциями кожи, мягких тканей или суставов, включая панариций, фолликулит, фурункул, вторичную раневую инфекцию, абсцесс, инфицированную атерому, флегмону или мастит. В несравнительных исследованиях режимы дозирования от 100 до 200 мг 3 раза в день в течение 3–15 дней улучшали клинические симптомы у 80–91% пациентов и уничтожали болезнетворные бактерии у 76–100% таких пациентов.

Профилактическое применение ломефлоксацина перед трансуретральной операцией / Preventive use of lomefloxacin before transurethral surgery

Введение однократной пероральной дозы ломефлоксацина 400 мг 20 пациентам в течение 2–6 часов до трансуретральной операции было значительно более эффективно, чем внутривенное введение цефуроксима за 30–90 минут до операции ($n=26$): частота ответа составила 72 и 58% ($p < 0,05$) соответственно для ломефлоксацина и норфлоксацина [10]. Профилактика пероральным приёмом ломефлоксацина в той же дозировке ($n=92$) оказалась столь же эффективной, как внутривенный или внутримышечный цефотаксим ($n=90$). Бактериологический ответ составил 98% для ломефлоксацина и 94% для цефотаксима [1].

Безопасность ломефлоксацина по результатам клинических исследований / Safety of lomefloxacin according to the results of clinical studies

Одной из нежелательных реакций, о которых часто сообщали в опубликованных клинических исследованиях ломефлоксацина, являются желудочно-кишечные симптомы. К ним относятся тошнота, желудочно-кишечные боли или дискомфорт, а также диарея. Во время проведения одного из исследований, в котором ломефлоксацин использовался для лечения 132 пациентов с различными кожными инфекциями, 6 пациентов (4,2%) сообщили о таких нежелательных явлениях. У 2 пациентов была отмечена только тошнота, а по 1 пациенту — тошнота в сочетании с диареей, болями в животе и рвотой [11]. В других исследованиях отмечались более редкие нежелательные явления, такие как головная боль, головокружение или временная бессонница со стороны центральной нервной системы [11, 12], а также дерматологические эффекты, такие как сыпь, зуд, токсикодермия или крапивница [11]. Фоточувствительность также возникала в режиме низкой частоты. Эти данные говорят о наличии потенциальных

нежелательных эффектов, которые должны быть учтены при применении ломефлоксацина.

В контролируемых сравнительных исследованиях общая частота нежелательных явлений при приёме ломефлоксацина была аналогична таковой при приёме норфлоксацина (4,2–28% против 2,6–28%) [11, 12], амоксициллина (0–8,5% против 4–6,9%) [13], пипемидовой кислоты (0,7 до 3,4% против 0–5,6%) [5], цефаклора (от 7 до 11% против 6–7%) [3] и цефотаксима (16 против 17%) [14], но выше, чем при использовании бакампидиллина (4,7 против 0%).

В 2-х сравнительных исследованиях частота нежелательных явлений была ниже у пациентов, принимавших ломефлоксацин (от 0 до 6%), чем у пациентов, принимавших ко-тримоксазол (от 3 до 20%) [15]. Головная боль или головокружение отмечались в большей степени в группе ломефлоксацина (4/68 против 0/65 реципиентов ко-тримоксазола), хотя у меньшего числа пациентов на фоне приёма ломефлоксацина развивалась сыпь (1 против 4) [15]. Частота реакций фоточувствительности была одинаковой в группах лечения ломефлоксацином и ципрофлоксацином (от 1 до 6%) [16, 17], но была выше в группах ломефлоксацина, чем норфлоксацина в другом исследовании (5 против 0%) [11].

Большинство нежелательных реакций, связанных с лечением ломефлоксацином или норфлоксацином, были преходящими и незначительной или умеренной степени тяжести. В результате их развития, из 1283 пациентов с инфекциями мочевыводящих путей, участвовавших в сравнительных исследованиях, нескольким пациентам был отменён приём ломефлоксацина (15 пациентов из группы с инфекциями мочевыводящих путей) и норфлоксацина (8 пациентов из той же группы) [12, 18]. Причинами для отмены препарата были такие нежелательные явления, как сыпь, диарея, боль в животе и тошнота.

Также из-за нежелательных эффектов, лечение было прекращено у 4 пациентов, получавших ломефлоксацин (нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта или головная боль) и у 8 пациентов, получавших ко-тримоксазол (сыпь, нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта или гепатит) в сравнительном исследовании у 134 пациентов с мочекаменной болезнью, инфекциями мочевыводящих путей [15]. У 2 из 72 пациентов, получавших ломефлоксацин, были отмечены тошнота и зуд, а у 4 из 70 пациентов из группы, получавшей ципрофлоксацин, также были зарегистрированы тошнота, зуд и крапивница в связи с инфекциями мочевыводящих путей [16]. В одном

случае наблюдался зуд у пациента, получавшего ломефлоксацин, во время проведения сравнительного исследования у пациентов с обострением хронического бронхита ($n=155$).

Применение ушных растворов ломефлоксацина хорошо переносилось. У 18 пациентов с ушными инфекциями, получавших 0,3% раствор в течение 4–10 дней, не было зарегистрировано никаких побочных эффектов во время проведения исследования, сравнивающего эффективность 0,3 и 0,5% растворов у 185 пациентов с ушными инфекциями. Кроме того, у здоровых добровольцев, получавших 0,3 или 0,5% растворы в 1 случае, наблюдались лёгкий зуд в ушах ($n=1$), отёк наружного слухового прохода ($n=3$). Не было отмечено неблагоприятных эффектов у 33 пациентов с глазными инфекциями, получавших офтальмологический раствор ломефлоксацина [1].

Заключение / Conclusion

Ломефлоксацин является бактерицидным средством, обладающим активностью *in vitro* в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

Антибактериальная эффективность ломефлоксацина для перорального применения исследовалась при широком спектре инфекций, включая инфекции дыхательных путей, неосложнённых и осложнённых инфекциях мочевыводящих путей, акушерских и гинекологических инфекциях, суставных, кожных, а также при инфекциях в области рта, ушей, носа, горла и глаз. Кроме того, ломефлоксацин применялся в качестве ушного раствора для лечения среднего отита, а также в форме офтальмологического раствора при лечении глазных инфекций.

В клинических исследованиях его эффективность эквивалентна эффективности других хинолонов и, по крайней мере, так же эффективна, как и другие антибактериальные препараты, обычно используемые при этих инфекциях.

Широкий спектр и бактерицидная активность в сочетании с благоприятными фармакокинетическими характеристиками позволяют рассматривать ломефлоксацин как прекрасное лекарственное средство для лечения большого круга инфекций при условии назначения препарата один раз в день.

Исходя из обширного клинического опыта применения ломефлоксацина, можно утверждать, что препарат зарекомендовал себя, как лекарственное средство с доказанной эффективностью и известным профилем безопасности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Хохлов А. Л.* — анализ и интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания текста рукописи, участие в редактировании текста рукописи; *Рыбачкова Ю. В.* — сбор данных литературы, написание текста статьи, работа с источниками литературы, анализ данных.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хохлов Александр Леонидович — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: al460935@yandex.ru

ORCID ID: [0000-0002-0032-0341](https://orcid.org/0000-0002-0032-0341)

РИНЦ SPIN-код: 9389–8926

Рыбачкова Юлия Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: julia3111@mail.ru

ORCID ID: [0000-0001-8041-8770](https://orcid.org/0000-0001-8041-8770)

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Khokhlov AL* — analysis and interpretation of the study results, revision of the contents of the paper, participation in the editing of the paper; *Rybachkova JV* — compilation of data, writing of the paper, literature review, data analysis.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: al460935@yandex.ru

ORCID ID: [0000-0002-0032-0341](https://orcid.org/0000-0002-0032-0341)

RSCI SPIN code: 9389–8926

Juliya V. Rybachkova — PhD, Cand. Sci. (Med), Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: julia3111@mail.ru

ORCID ID: [0000-0001-8041-8770](https://orcid.org/0000-0001-8041-8770)

Список литературы / References

- Wadworth AN, Goa KL. Lomefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1991 Dec;42(6):1018-60. doi: 10.2165/00003495-199142060-00009. Erratum in: *Drugs* 1992 Jul;44(1):8.
- Kemper P, Köhler D. A double-blind study of two dosage regimens of lomefloxacin in bacteriologically proven exacerbations of chronic bronchitis of gram-negative etiology. *Am J Med*. 1992 Apr 6;92(4A):98S-102S. doi: 10.1016/0002-9343(92)90318-6.
- Gotfried MH, Ellison WT. Safety and efficacy of lomefloxacin versus cefaclor in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Am J Med*. 1992 Apr 6;92(4A):108S-113S. doi: 10.1016/0002-9343(92)90320-b.
- [www.accessdata.fda.gov. Maxaquin® lomefloxacin hydrochloride tablets. 2005. \[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/20013s015lbl.pdf\]\(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/20013s015lbl.pdf\)](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/20013s015lbl.pdf)
- Kawamura N, Nishizawa K, Kawashima T, et al. [Clinical effect of NY-198 (lomefloxacin) for sexually transmitted disease--bacteriological effect of *U. urealyticum*]. *Kansenshogaku Zasshi*. 1990 Jan;64(1):1-11. Japanese. doi: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.64.1.
- Kumamoto Y, Henmi I, Tsunekawa T, et al. [Epidemiological and therapeutic study on gonorrheal infection--study on NY-198 (lomefloxacin) single administration therapy. Sapporo Clinical Research Group for STD]. *Hinyokika Kiyo*. 1990 Aug;36(8):969-77. Japanese.
- Kumamoto Y, Miyagishi T, Hirose T, et al. [Epidemiological and therapeutic study on urethritis of male and cervicitis from viewpoint of STD--a study using NY-198. Sapporo Clinical Research Group for STD]. *Hinyokika Kiyo*. 1990 Aug;36(8):979-87. Japanese.
- Morihana T, Kaneko A. Clinical study of NY-198 in oral infections. *Chemotherapy*. 1988;36(Suppl. 2, Pt 2):1371-1377. doi: 10.1125/chemotherapy1953.36.Supplement2-Clinical_1371.
- Aoki T, Saito M, Shimizu N, et al. Clinical study of NY-198 in infectious enteritis. *Chemotherapy*. 1988;36 (Suppl. 2, Pt 2):792-802. doi: 10.1125/chemotherapy1953.36.Supplement2-Clinical_792.
- Martin-Luengo F, Fontana L, Rico JL, et al. Prophylaxis in transurethral surgery: oral lomefloxacin versus intravenous cefuroxime. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1993 Jan-Feb;15(1):57-9.
- Neringer R, Forsgren A, Hansson C, Ode B. Lomefloxacin versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections: three-day versus seven-day treatment. The South Swedish Lolex Study Group. *Scand J Infect Dis*. 1992;24(6):773-80. doi: 10.3109/00365549209062463.

12. Iravani A. Efficacy of lomefloxacin as compared to norfloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in adults. *Am J Med.* 1992 Apr 6;92(4A):75S-81S. doi: 10.1016/0002-9343(92)90314-2.
13. Grassi C, Albera C, Pozzi E. Lomefloxacin versus amoxicillin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: an Italian multicenter study. *Am J Med.* 1992 Apr 6;92(4A):103S-107S. doi: 10.1016/0002-9343(92)90319-7.
14. Klimberg IW, Childs SJ, Madore RJ, Klimberg SR. A multicenter comparison of oral lomefloxacin versus parenteral cefotaxime as prophylactic agents in transurethral surgery. *Am J Med.* 1992 Apr 6;92(4A):121S-125S. doi: 10.1016/0002-9343(92)90323-4.
15. Nicolle LE, Louie TJ, Dubois J, et al. Treatment of complicated urinary tract infections with lomefloxacin compared with that with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 Jun;38(6):1368-73. doi: 10.1128/AAC.38.6.1368.
16. Cox CE. A comparison of the safety and efficacy of lomefloxacin and ciprofloxacin in the treatment of complicated or recurrent urinary tract infections. *Am J Med.* 1992 Apr 6;92(4A):82S-86S. doi: 10.1016/0002-9343(92)90315-3.
17. Westenfelder M, Zeman W. A multicenter study of lomefloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 1992 Dec;2(1):29-32. doi: 10.1016/0924-8579(92)90024-L.
18. Ohmori H, Kumon H, Suzuki K, Kamidono S, Arakawa S, Ishigami J, Tanaka H, Amano M, Fujita Y, Kanemasa Y, et al. [A comparative study on lomefloxacin and norfloxacin in the treatment of acute uncomplicated cystitis]. *Jpn J Antibiot.* 1989 Apr;42(4):1025-50. Japanese.



Мониторинг и оценка безопасности межлекарственных взаимодействий у пациентов пожилого возраста

© Шараева А. Т.¹, Зурдинова А. А.¹, Сатыбалдиева А. Т.²

ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский Университет имени первого Президента Российской Федерации Б. Н. Ельцина», Бишкек, Кыргызская Республика

Аннотация. Подавляющее большинство пожилых пациентов являются полиморбидными, чаще болеют и больше нуждаются в медицинском обеспечении. Каждое из имеющихся заболеваний требует постоянной лекарственной терапии, вследствие чего возрастает риск развития нежелательных лекарственных реакций от принимаемых препаратов. Также необходимо учесть, что пожилые пациенты более чувствительны к возникновению серьезных нежелательных лекарственных реакций и взаимодействий.

Ключевые слова: фармакотерапия; пожилые пациенты; нежелательные лекарственные реакции; фармако-эпидемиологический анализ; межлекарственные взаимодействия

Для цитирования: Шараева А. Т., Зурдинова А. А., Сатыбалдиева А. Т. Мониторинг и оценка безопасности межлекарственных взаимодействий у пациентов пожилого возраста. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):52–65. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-52-65>. EDN: RROUYQ.

Поступила: 04.05.2024. В доработанном виде: 20.05.2024. Принята к печати: 17.06.2024. Опубликовано: 25.06.2024.

Monitoring and safety assessment of drug-drug interactions in elderly patients

© Ainura T. Sharaeva¹, Aida A. Zurdinova¹, Aida T. Satybaldieva²

Kyrgyz Russian Slavic University named after First President of Russia B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract. Most elderly patients have polymorbidity, have more frequent illnesses, and greater medical care needs. Each of the existing diseases requires constant drug therapy, thus increasing the risk of developing adverse drug reactions from the medications taken. It is also necessary to consider that elderly patients are more susceptible to the occurrence of serious adverse drug reactions and drug-drug interactions.

Keywords: pharmacotherapy; elderly patients; adverse drug reactions; pharmacoepidemiological analysis; drug-drug interactions

For citation: Sharaeva AT, Zurdinova AA, Satybaldieva AT. Monitoring and safety assessment of drug-drug interactions in elderly patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(2):52–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-52-65>. EDN: RROUYQ.

Received: 04.05.2024. Revision received: 20.05.2024. Accepted: 17.06.2024. Published: 25.06.2024.

Введение / Introduction

К середине 2020 года населения мира в возрасте 65 лет и старше насчитывало 728 млн человек, а по прогнозам ООН к 2030 году численность превысит 997 млн человек (до 11,7%) и к 2050 году достигнет 1549 млн (до 15,9%). Т. е. сейчас каждый одиннадцатый человек на Земле уже перешагнул возрастной рубеж 65 лет, то в 2030 году в этой возрастной категории будет каждый восьмой, а в 2050 году — каждый шестой человек. При этом к 2050 году численность населения 65–74 лет увеличится в 1,8 раза, 75–84 лет — в 2,6 раза, 85 лет и старше — в 3,2 раза [1].

По мере старения у людей появляются многочисленные симптомы и заболевания. Помимо хронических заболеваний у людей пожилого возраста увеличивается частота таких состояний как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция, инсульт, артрит, остеопороз и переломы. Поэтому полипрагмазия (полифармация, политерапия) часто является обязательной в лечении этих распространенных заболеваний. Термин «полипрагмазия», «политерапия», «полифармация», относится к использованию множества лекарственных препаратов (ЛП), от 5 до 10. В настоящее время полипрагмазия используется для описания использования

неподходящих ЛП / большего количества ЛП, чем клинически показано, и распространённость использования неподходящих ЛП у пожилых людей составляет от 11,5 до 62,5% [2].

Проблемы, связанные с ЛП и последствия полипрагмазии часто встречаются у пожилых людей и включают в себя неэффективность ЛП, нежелательные лекарственные реакции (НЛР), передозировку, недодозировку, неправильное лечение, неадекватный контроль, отсутствие приверженности, риски нежелательных межлекарственных взаимодействий, повышенный риск когнитивных нарушений, нарушения равновесия и падений, повышенный риск заболеваемости, госпитализации и смертности [3, 4].

Препараты могут быть неэффективными у пожилых людей из-за того, что врачи занижают дозировку (например, из-за повышенного беспокойства по поводу побочных эффектов) или из-за плохой приверженности (например, из-за финансовых или когнитивных ограничений).

НЛР среди амбулаторных людей в возрасте до 65 лет возникают с частотой около 50 случаев на 1000 человеко-лет. Уровень госпитализации из-за НЛР в 4 раза выше у пожилых пациентов (около 17%), чем у молодых (4%). И 66% этих госпитализаций у пожилых пациентов связаны с 4 препаратами или классами препаратов — варфарином, инсулином, пероральными антиагрегантными и гипогликемическими препаратами [3].

Для минимизации полипрагмазии необходима периодическая оценка схемы лечения пациентов, также при этом следует обратить внимание на использование растительных и биологически активных добавок, которые могут приводить к нежелательным межлекарственным взаимодействиям. Следует отметить, что по мере увеличения количества ЛП увеличивается вероятность межлекарственного взаимодействия. Например, при приёме 2-х препаратов риск развития НЛР повышается на 13%, пяти препаратов — на 58%, а 7 и более — на 82%, что в два раза больше, чем у более молодого населения. Риски НЛР могут быть связаны с ошибками в назначениях практикующих врачей из-за незнания гериатрической клинической фармакологии, отсутствия, так и в использовании ЛП самими пациентами [4].

Препарат, назначенный для лечения одного заболевания, может усугубить другое заболевание независимо от возраста пациента, но такие взаимодействия вызывают особую озабоченность у пожилых людей. Отличить зачастую малозаметные неблагоприятные эффекты ЛП от последствий болезни довольно сложно, и это может привести к каскаду назначений.

Каскад назначений возникает, когда неблагоприятное действие ЛП неправильно интерпретируется как симптом или признак нового заболевания, и для его лечения назначается новый препарат. Новое, ненужное лекарство может вызвать дополнительные неблагоприятные эффекты, которые затем могут быть неправильно истолкованы как ещё одно расстройство и назначено ненужное лечение, и так далее.

Препарат является неподходящим, если его потенциальный вред превышает потенциальную пользу. Неправильное использование препарата может включать [3]:

- выбор неподходящего препарата, дозы, частоты приёма или продолжительности терапии;
- дублирование терапии;
- неспособность учесть лекарственное взаимодействие и соответствующие показания к применению препарата;
- ошибочное продолжение приёма неподходящих препаратов после того, как острое состояние проходит (что может произойти при переходе пациента из одного медицинского учреждения в другое и без повторной оценки показаний).

На отсутствие приверженности среди лиц пожилого возраста могут влиять следующие факторы [4]:

- финансовые и физические ограничения, которые могут затруднить приобретение ЛП;
- когнитивные проблемы, которые могут затруднить приём ЛП в соответствии с инструкциями;
- использование нескольких ЛП (полифармация);
- использование ЛП, которые необходимо принимать несколько раз в день или в определённом порядке;
- отсутствие понимания того, для чего предназначено ЛП (польза) или как распознать и устранить неблагоприятные последствия (вред).

Межлекарственное взаимодействие (МЛВ) обычно определяется как клинически значимое непреднамеренное изменение эффективности и безопасности одного ЛП при одновременном или последовательном применении с другим ЛП. МЛВ возникает, когда два или более препарата взаимодействуют на фармакокинетическом и/или фармакодинамическом уровне с риском повышения токсичности или снижения предполагаемого эффекта одного или более препаратов [5]. Фармакодинамическое МЛВ возникает в результате одновременного введения ЛП, имеющих одинаковые участки действия, что приводит к аддитивным, синергическим или антагонистическим эффектам, изменяющим действие ЛП, обычно

без видимого изменения воздействия ЛП [6]. Фармакокинетическое МЛВ возникает в результате изменений в процессах, связанных с утилизацией ЛП при одновременном приёме двух ЛП. В основном, эти МЛВ связаны с метаболическими ферментами и/или транспортёрами, локализованными в мембранах и тканях, участвующих в абсорбции, распределении, метаболизме или выведении препарата, что приводит к явному изменению экспозиции ЛП [7, 8].

Риск МЛВ выше у пожилых пациентов, так как у них много сопутствующих заболеваний, которые подвергаются политерапии. Для пожилых людей, подверженных политерапии, назначение потенциально неподходящих лекарственных препаратов (ПНЛП) является проблемой [9, 10]. ПНЛП соответствуют ЛП с различными характеристиками: т.е. лекарственным препаратам, которые потенциально не подходят пожилым людям с определёнными заболеваниями, ЛП, которые следует применять с осторожностью, потенциально клинически важным МЛВ, которых следует избегать пожилым людям или снижать их дозировку в зависимости от функции почек [11].

Среди всех МЛВ, возникающих у пожилых людей в целом, именно с ПНЛП представляют собой проблему, поскольку эти МЛВ могут усиливать их НЛР [12].

МЛВ широко распространены у пожилых людей в результате полиморбидности, полипрагмазии, возрастных изменений фармакокинетики и фармакодинамики, которые усложняют терапевтическое лечение и лечение несколькими поставщиками медицинских услуг [13]. МЛВ являются причиной примерно 5% госпитализаций пожилых пациентов [14].

Целью данного исследования / The purpose of this work провести фармакоэпидемиологический анализ

межлекарственных взаимодействий, назначенных пожилым пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, находившихся на стационарном лечении.

Материалы и методы / Materials and methods

Было изучено 97 историй болезней пожилых пациентов с коронарной болезнью сердца, получавших стационарное лечение в течение 10 дней за 2021 год в одном из стационаров г. Бишкек.

Был проведён ретроспективный анализ с изучением структуры и профиля назначений, выкопировка листов назначений, оценка межлекарственных взаимодействий согласно листов назначений по каждому пациенту с использованием доступных бесплатных платформ www.drugs.com, www.medscape.com, www.ddinter.com. Для определения возможных комбинаций проводили расчёт с использованием следующей формулы:

$$C \frac{k}{n} = \frac{n}{(n-k)*k}, \quad \text{где}$$

Ck/n — возможные комбинации;
k — сочетание по 2 ЛП по каждой позиции;
n — общее количество ЛП.

Полученные данные были обработаны при помощи программы Microsoft Excel 11, Excel Pivot.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Анализу подверглись листы назначений 96 пациентов с ишемической болезнью сердца, из них женского (48%) и мужского пола — (52%), средний их возраст составил 73,5 лет (в диапазоне от 65 до 88). Фактора риска и сопутствующие заболевания данных пациентов представлена на рис. 1.

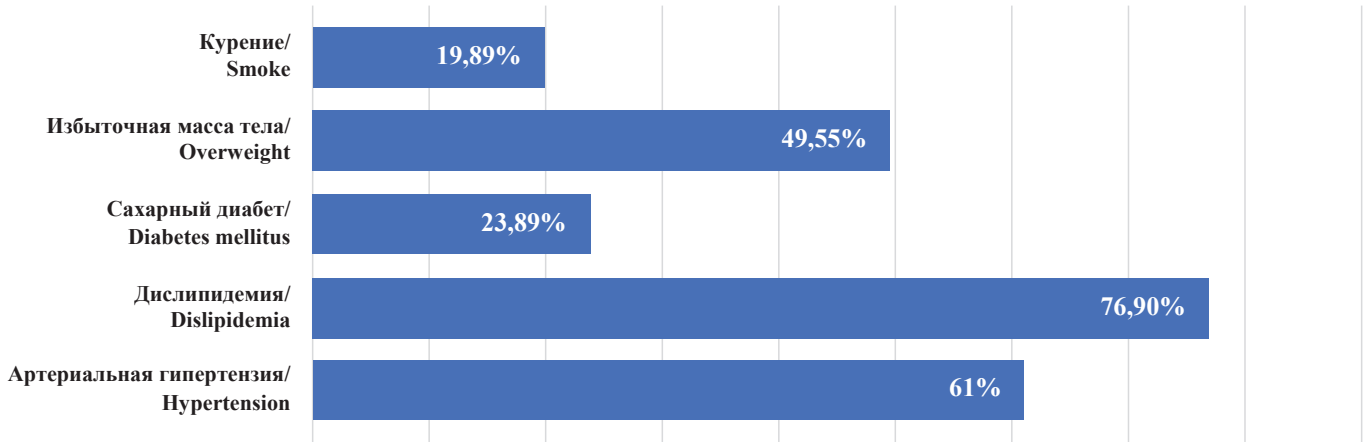


Рис. 1. Факторы риска и сопутствующие заболевания пациентов (%)
Fig. 1. Risk factors and concomitant diseases of patients (%)

Следует указать, что ключевым фактором риска являются дислипидемии (76,90%), далее следуют наличие артериальной гипертензии (61%), избыточной массы тела (49,55%), сахарного диабета (23,89%), курения (19,89%). При этом зачастую имеет место наличие у одного пациента нескольких перечисленных факторов и сопутствующих состояний (в 46% случаях), что также указывает на наличие полиморбидности у пациентов.

В листах назначения лекарственных препараты указываются под торговыми наименованиями в 77% случаях (рис. 2).

Назначенные пациентам основные группы лекарственных средств представлены на рис. 3.

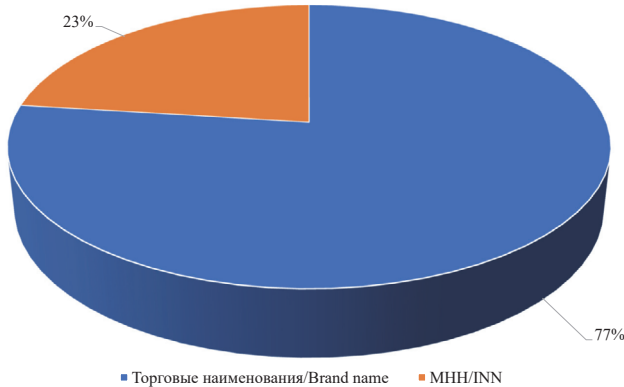


Рис. 2. Назначения лекарственных препаратов под торговыми и генерическими наименованиями (%)
Fig. 2. Prescribing drugs under trade and generic names (%)

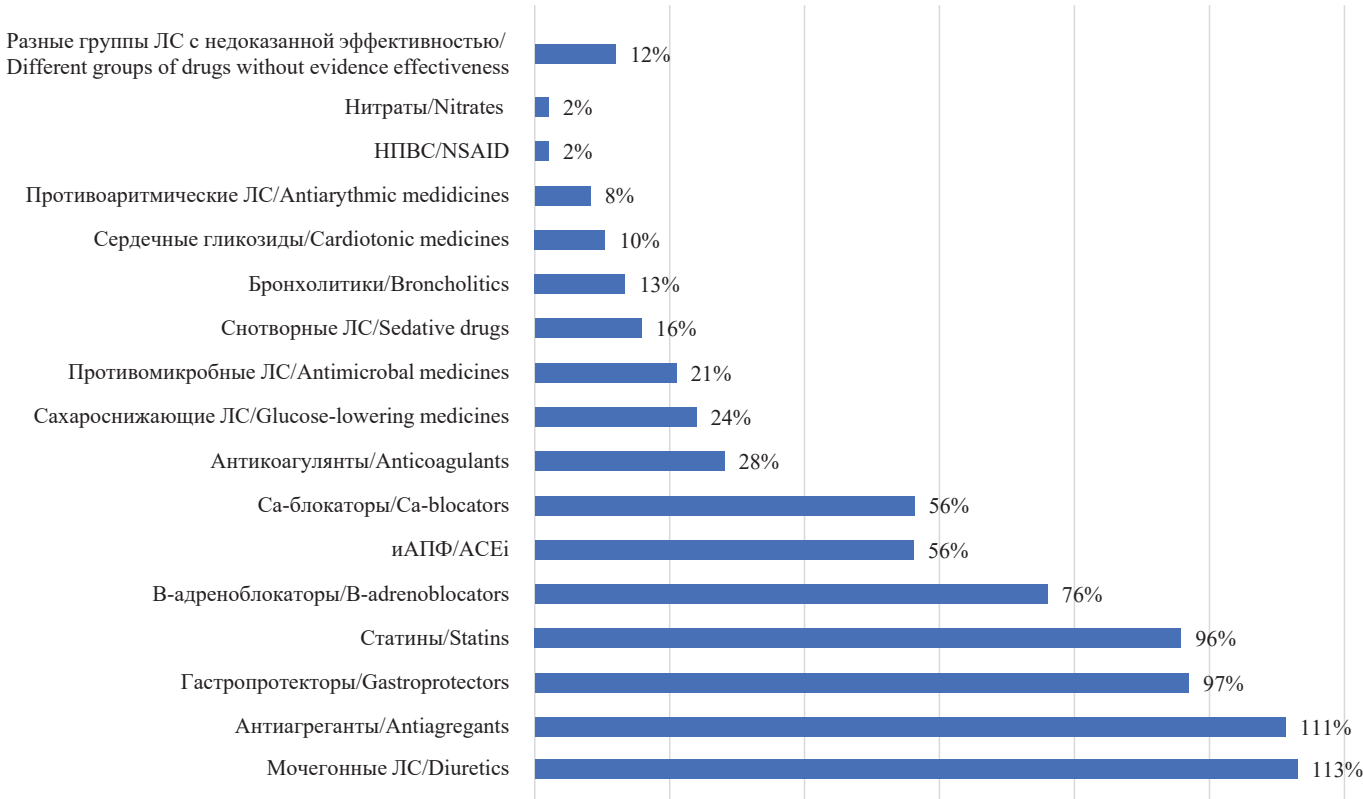


Рис. 3. Структура назначений лекарственных препаратов по фармакологическим группам
Fig. 3. The structure of drugs prescription by pharmacological groups

Также нами изучалась частота назначений препаратов по группам, которая распределилась следующим образом (в убывающем порядке):

- мочегонные средства: торасемид — 48,45%, фуросемид — 11,34%, спиронолактон — 53,6%;
- антиагрегантные средства: ацетилсалициловая кислота (АСК) — 40,2%, клопидогрел — 71,13%;
- гастропротекторы: пантопразол — 78,35%, фамотидин — 9,3%, омепразол — 9,3%;
- статины: аторвастатин — 95%;
- β-адреноблокаторы: бисопролол — 21,8% случаев; карведилол — 20,8%; небиволол — 32,3%; соталол — 1,04%;
- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ): рамиприл — 49,5%; эналаприл — 4,12%; периндоприл — 2,06%;
- блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА): кандесартан — 3,09%; лозартан — 20,6%; телмисартан — 10,3 %; валсартан — 1,03%;

- блокаторы кальциевых каналов (БКК): амлодипин — 55,7%;
- антикоагулянтные средства: варфарин — 25,8%; ривароксабан — 2,06%;
- сахароснижающие средства: инсулин человеческий средней продолжительности действия (протофан) — 5,15%; инсулин человеческий короткого действия (актропид) — 3,09%; гликлазид — 1,03%; метформин — 14,43%;
- противомикробные средства: амоксициллин — 10,3%; метронидазол — 9,3%; левофлоксацин — 1,03%;
- снотворные средства из группы бензодиазепинов: клоназепам — 10%; диазепам — 6%;
- бронхолитические средства: ипратропия бромид — 10,3%; сальбутамол — 1,03%; беклометазон — 2,06%;
- сердечные гликозиды: дигоксин — 10,3%;
- противоаритмические средства: амиодарон — 4,12%; триметазидин — 4,12%;
- НПВС: диклофенак — 2,06%;
- нитраты: изосорбида динитрат — 2,06%.

Кроме данных препаратов в 12% случаях назначались ЛП, которые не имеют доказательств их эффективности и безопасности — адеметионин (3%), мельдоний (3%), винпоцетин (5%), глицирризиновая кислота + фосфолипиды (1%).

В среднем одному пациенту в сутки назначались 7,54 ЛП.

Далее нами оценивались назначенные ЛП на предмет возможного развития МЛВ с помощью интернет-ресурсов на платформах по выявлению МЛВ Drug

Interaction Checker (www.drugs.com, www.medscape.com, www.ddinter.com). Данные, полученные из представленных платформ, нами были распределены по 3-м степеням клинической значимости МЛВ с указанием путей оптимизации фармакотерапии:

серьёзные — значимые, потенциально опасные по риску развития НЛР и следует рассмотреть отмену препаратов;

умеренные — средней значимости с проведением обязательного мониторинга эффективности и безопасности;

минимальные — незначительные, клинически малозначимые, которые следует принять во внимание при мониторинге лечения.

Общее количество назначенных ЛП составило 50 наименований, следовательно, количество возможных комбинаций — 1225, который рассчитан согласно формуле. Таким образом, каждая четвёртая потенциальная комбинация вступает в МЛВ и при отсутствии необходимого мониторинга повышает риски нежелательных лекарственных реакций, и указывает на нерациональные комбинации с полипрагмазией.

Данные по оценке возможных МЛВ были внесены в развёрнутую таблицу (Pivot-table) по 10-ти лидирующим позициям в назначениях по убывающей (см. рис. 4, табл. 1).

Серьёзные фармакодинамические взаимодействия отмечаются по 4-м позициям — варфарин + клопидогрел (12), рамиприл + спиронолактон (31), ацетилсалициловая кислота + рамиприл (21), варфарин + ацетилсалициловая кислота (5).

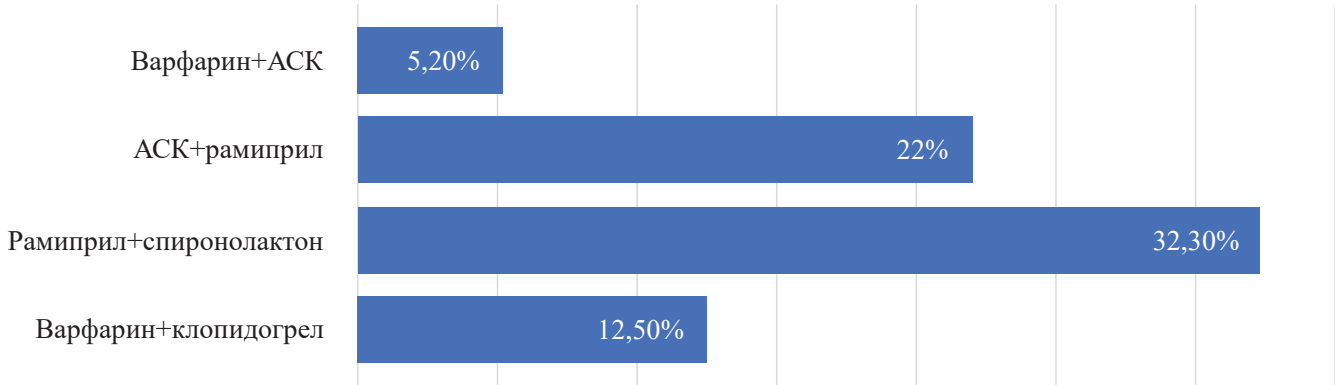


Рис. 4. Позиции серьёзных межлекарственных взаимодействий по клинической значимости

Fig. 4. Positions of serious drug interactions in terms of clinical significance

Примечание: *АСК — ацетилсалициловая кислота.

Note: *ASK is acetylsalicylic acid.

Из данных рис. 4 следует, что в 32,3% случаях назначают одновременно рамиприл + спиронолактон.

Данное МЛВ может увеличить риск гиперкалиемии, т.к. ингибирование АПФ приводит к снижению се-

креции альдостерона, что может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови, что может быть аддитивным к увеличению, вызванному калийсберегающими диуретиками. В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при применении ингибиторов АПФ с калийсберегающими диуретиками, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, диабетом, пожилым возрастом, ухудшением сердечной недостаточности и/или риском обезвоживания. Следует регулярно проводить мониторинг уровня калия в сыворотке крови и функции почек, и следует избегать приёма добавок калия.

Таблица 1
Оценка межлекарственных взаимодействий
в зависимости от клинической значимости
Assessment of drug interactions depending
on clinical significance

ЛП	Аторвастатин	Пантопразол	Клопидогрел	Амлодипин	Спинонолактон	Рамиприл	Торасемид	АСК	Варфарин	Небиволол
Аторвастатин		М	М	М	-	-	-	-	ФД	-
Пантопразол	М		М	-	-	-	-	ФД	М	-
Клопидогрел	М	М		-	-	-	-	ФД	ФД	-
Амлодипин	М	-	-		-	ФД	-	-	-	-
Спинонолактон	-	-	-			ФД	ФД	ФД	ФД	ФД
Рамиприл	-		-	ФД	ФД		ФД	ФД	-	-
Торасемид		ФД	М		ФД	ФД		ФД	М	ФД
АСК	-	ФД	ФД	ФД	ФД	ФД	ФД		ФД	ФД
Варфарин	ФД	М	ФД		ФД	-	М	ФД		-
Небиволол	-	-	-	ФД/М	ФД	-	ФД	ФД	-	

Примечания: красные — серьёзные взаимодействия; оранжевый — умеренные взаимодействия; зелёный — минимальные взаимодействия; ФД — фармакодинамическое взаимодействие; М — фармакокинетическое взаимодействие на уровне метаболизма.
Notes: red — serious interactions; orange — moderate interactions; green — minimal interactions; ФД — pharmacodynamic interaction; М — pharmacokinetic interaction at the metabolic level.

Пациентам следует дать рекомендации по диете и посоветовать обратиться за медицинской помощью, если у них возникнут признаки и симптомы гиперкалиемии, такие как слабость, вялость, спутанность сознания, покалывание в конечностях и нерегулярное сердцебиение. Если спинонолактон назначают вместе с ингибитором АПФ, некоторые исследова-

ватели рекомендуют, чтобы его доза не превышала 25 мг/день. Следует рассмотреть включение данных рекомендаций в клинические руководства по ИБС.

Если говорить по МЛВ ацетилсалициловой кислоты + рамиприла в 22% случаях, то следует отметить, что это по механизму относится к фармакодинамическому антагонизму, их совместное применение может привести к значительному снижению функции почек, особенно если доза ацетилсалициловой кислоты будет выше 325 мг, особенно у пожилых людей или с пациентов с обезвоживанием.

При одновременном назначении варфарин + клопидогрел (12,5%) отмечается фармакодинамический синергизм. Лекарственные средства с антиагрегантными свойствами могут усиливать антикоагулянтный эффект варфарина. При применении клопидогреля в сочетании с пероральным антикоагулянтом рекомендуется соблюдать осторожность, тщательно контролировать международное нормализованное отношение (МНО) и другие параметры кровотечения. Пациентам следует рекомендовать незамедлительно сообщать своему врачу о любых признаках кровотечения, включая боль, отёк, головную боль, головокружение, слабость, длительное кровотечение из порезов, усиление менструальных выделений, вагинальное кровотечение, кровотечение из носа, кровотечение из дёсен при чистке зубов, необычное кровотечение или синяки, красная или коричневая моча или чёрный стул.

Данные серьёзные клинические взаимодействия требуют изменения терапии и тщательного мониторинга или отмены терапии для снижения рисков нежелательных исходов. К сожалению, в историях болезней не найдены данные по мониторингу, например, уровня калия в крови, данных по оценке выделительной функции почек в динамике.

Среди межлекарственных взаимодействий умеренного клинического значения встречались 14 позиций — из них 6 фармакокинетических взаимодействий на уровне метаболизма и 8 фармакодинамических взаимодействий (табл. 2).

Среди межлекарственных взаимодействий незначительного клинического значения встречались 8 позиций, которые представлены в табл. 3.

Проведённая нами выборка показала, что количество возможных МЛВ составляет 1225, из них 716 возможных МЛВ, что соответствует 58,4% от общего числа, при этом 69 МЛВ с серьёзной клинической значимостью — в 9,63% случаях, 479 МЛВ с умеренной клинической значимостью — в 67% и 171 МЛВ с минимальной клинической значимостью — в 24%.

Таблица 2

Table 2

Позиции умеренных взаимодействий по клинической значимости

Positions of moderate interactions by clinical significance

№	Комбинации ЛП	Частота (в%, абс. числа)	Вид межлекарственного взаимодействия	Тактика
1	Пантопразол + аторвастатин	83,3% (80)	Фармакокинетическое взаимодействие на уровне метаболизма: ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин, ловастатин, симвастатин) являются субстратами Р-гликопротеина и СУР4503А4; одновременное применение с ИПП может повысить концентрацию аторвастатина в плазме и связанный с этим риск развития миопатии	Из-за повышенного риска скелетно-мышечной токсичности пациенты должны находиться под более тщательным наблюдением во время одновременного применения ингибиторов протонной помпы (ИПП). Терапию следует прекратить, если заметно повышается уровень креатинкиназы или если подозревается или диагностируется миопатия
2	Клопидогрел + аторвастатин	42% (40)	Фармакокинетическое взаимодействие на уровне метаболизма: Одновременное применение аторвастатина может снизить метаболическую активацию пролекарства клопидогрела и его антитромбоцитарные эффекты. Предполагаемый механизм заключается в конкурентном ингибировании ферментативной активности СУР4503А4, ответственного за превращение клопидогрела в его активный метаболит	Мониторинг изменения эффективности клопидогрела, если аторвастатин применяется одновременно с клопидогрелом. Рекомендовать назначение правастатина, флувастатина и розувастатина, они не метаболизируются СУР4503А4 и теоретически не должны взаимодействовать с клопидогрелом
3	Амлодипин + аторвастатин	55,2% (53)	Фармакокинетическое взаимодействие на уровне метаболизма: Амлодипин — является ингибитором СУР4503А4. Совместное применение с ингибиторами СУР4503А4 может повысить концентрацию в плазме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (т.е. статинов), которые метаболизируются этим изоферментом	Всем пациентам, получающим терапию статинами, следует рекомендовать немедленно сообщать о любой необъяснимой мышечной боли, болезненности или слабости, особенно если они сопровождаются лихорадкой, недомоганием и/или мочой темного цвета. Терапию следует прекратить, если креатинкиназа заметно повышается при отсутствии физических нагрузок или если иным образом подозревается или диагностируется миопатия. Ожидается, что флувастатин, правастатин и розувастатин не будут взаимодействовать с ингибиторами СУР4503А4

№	Комбинации ЛП	Частота (в%, абс. числа)	Вид межлекарственного взаимодействия	Тактика
4	Торасемид + пантопразол	40% (38)	Хроническое применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) может вызвать гипомagneмию, и риск может увеличиться при одновременном применении диуретиков или других средств, которые могут вызвать потерю магния	Рекомендуется контролировать уровень магния в сыворотке крови до начала терапии и периодически в дальнейшем, если ожидается длительное лечение ингибитором протонной помпы или при его сочетании с другими агентами, которые могут вызвать гипомagneмию, такими как диуретики, аминогликозиды, катионообменные смолы, амфотерицин В, цетуксимаб, цисплатин, циклоспорин, фоскарнет, панитумумаб, пентамидин и такролимус
5	Варфарин + пантопразол	23% (22)	Одновременное применение с ингибиторами протонной помпы (ИПП) иногда ассоциировалось с усилением гипотромбогемического эффекта варфарина. Точный механизм неизвестен, но может включать ингибирование ИПП CYP4502C19 и/или 3A4, изоферментов, частично ответственных за метаболический клиренс биологически менее активного R (+) — энантиомера варфарина. Сообщалось об увеличении МНО и протромбинового времени у пациентов, получавших варфарин с различными коммерчески доступными ингибиторами протонной помпы. Однако о значительном фармакокинетическом взаимодействии не сообщалось	Учитывая возможность взаимодействия и высокую степень межпациентной вариабельности в отношении метаболизма варфарина, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением во время сопутствующей терапии ИПП. Следует часто проверять МНО и соответствующим образом корректировать дозу варфарина, особенно после начала, прекращения или изменения дозировки ИПП у пациентов, у которых стабилизировался режим приёма варфарина. Те же меры предосторожности могут применяться во время терапии другими пероральными антикоагулянтами. Пациентам следует рекомендовать незамедлительно сообщать своему врачу о любых признаках кровотечения, включая боль, отёк, головную боль, головокружение, слабость, длительное кровотечение из порезов, усиление менструальных выделений, вагинальное кровотечение, кровотечение из носа, кровотечение из дёсен при чистке зубов, необычное кровотечение или синяки, красная или коричневая моча или красный или чёрный стул
6	Клопидогрел + пантопразол	61,4% (59)	Пантопразол снижает эффекты клопидогреля, влияя на метаболизм печёночного фермента CYP2C19. Эффективность клопидогреля может снижаться паратами, ингибирующими CYP2C19. Ингибирование агрегации тромбоцитов клопидогрелом полностью обусловлено активным метаболитом клопидогреля. Клопидогрел частично метаболизируется CYP2C19. В информации о назначении пантопразола указано, что одновременное применение с клопидогрелом не оказывает клинически значимого влияния на воздействие активного метаболита клопидогреля. Коррекция дозы клопидогреля не требуется	Корректировка дозы клопидогреля при применении с утверждённой дозой пантопразола не требуется. Однако может быть целесообразным тщательно контролировать терапевтическую эффективность клопидогреля во время сопутствующего лечения. При подозрении на взаимодействие можно заменить антагонистом H ₂ -рецептора

№	Комбинации ЛП	Частота (в%, абс. числа)	Вид межлекарственного взаимодействия	Тактика
7	АСК + клопидогрел	28,1% (27)	Клопидогрел усиливает ингибирование агрегации тромбоцитов под действием аспирина. Исследования с однократным приёмом не показали увеличения времени кровотечения при добавлении аспирина к клопидогрелю; однако риск желудочно-кишечного кровотечения может быть повышен. Один из них увеличивает токсичность другого за счёт фармакодинамического синергизма	Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно у пациентов с риском кровотечения (т.е. изъязвлений ЖКТ), если клопидогрел в течение длительного времени применяется одновременно с препаратами, которые могут вызвать поражение ЖКТ. Пациентам следует рекомендовать немедленно сообщать врачу о любых признаках кровотечения, включая боль, красный или чёрный стул, кровавую рвоту или рвоту кофейной гущи. Пациентам также следует рекомендовать избегать использования любых других салацилатных продуктов, отпускаемых без рецепта
8	Амлодипин + АСК	20% (19)	Ограниченные данные указывают на то, что некоторые ингибиторы циклооксигеназы могут ослаблять антигипертензивный эффект некоторых блокаторов кальциевых каналов. Этот механизм, по-видимому, связан с изменением сосудистого тонуса, который зависит от простациклинов и других простаноидов, обладающих сосудорасширяющим действием. Добавление нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) к режиму лечения пациента, который уже принимает блокатор кальциевых каналов, может привести к повышению артериального давления. Кроме того, клиницист должен знать, что риск гипотензии увеличивается при отмене НПВП	Рекомендуется наблюдение за изменением контроля артериального давления
9	Амлодипин + небиволол	20% (19)	При одновременном применении блокаторов кальциевых каналов с бета-блокаторами, особенно у пациентов с нарушениями желудочковой проводимости или нарушениями проводимости, может наблюдаться аддитивное снижение частоты сердечных сокращений, сердечной проводимости и сократимости сердца Предполагаемые механизмы включают аддитивное замедление AV-проводимости, снижение сократимости сердца вследствие бета-блокады и снижение периферического сосудистого сопротивления вследствие блокады кальциевых каналов. Кроме того, некоторые блокаторы кальциевых каналов могут ингибировать метаболизм бета-блокаторов, метаболизируемых в печени, с помощью CYP450, что приводит к повышению их концентрации в сыворотке	Рекомендуется тщательный клинический мониторинг гемодинамической реакции и переносимости пациента, если блокатор кальциевых каналов назначается вместе с бета-блокатором, и при необходимости корректируется дозировка одного или обоих агентов. Такую же предосторожность следует соблюдать при использовании офтальмологических растворов бета-блокаторов, поскольку они системно абсорбируются и могут вызывать клинически значимые системные эффекты даже при низких или неопределяемых концентрациях в плазме

№	Комбинации ЛПП	Частота (в%, абс. числа)	Вид межлекарственного взаимодействия	Тактика
10	Торасемид + спиронолактон	40% (38)	Спиронолактон увеличивает, а торасемид снижает уровень калия в сыворотке. Эффект взаимодействия не ясен, будьте осторожны	Рекомендуется изменить терапию/внимательно проводить мониторинг уровня калия каждые 6 мес.
11	Небиволол + спиронолактон	22% (21)	Небиволол и спиронолактон повышают уровень калия в сыворотке. Хотя в клинической практике диуретики и бета-блокаторы часто комбинируют, они могут увеличивать риск гипергликемии и гипертриглицеридемии у некоторых пациентов, особенно у пациентов с диабетом или латентным диабетом. Кроме того, риск удлинения интервала QT и аритмий (например, трепетания-мерцания) из-за соталола может повышаться при применении диуретиков, разрушающих калий	Во время одновременного применения рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови, артериальное давление и уровень глюкозы в крови. Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если они испытывают головокружение, слабость, обмороки, учащенное или нерегулярное сердцебиение или потерю контроля уровня глюкозы в крови. Измените терапию/внимательно наблюдайте
12	Рамиприл + торасемид	25% (24)	Они могут оказывать аддитивный эффект. Совместное применение повышает вероятность развития гипотензии и гиповолемии. Ингибиторы АПФ могут снижать экскрецию натрия с мочой, вызванное приёмом некоторых петлевых диуретиков	Во время одновременного применения рекомендуется контролировать артериальное давление, диурез, уровень электролитов и функцию почек. Возможность гипотензивного эффекта первой дозы можно свести к минимуму, начав терапию с малых доз ингибитора АПФ, либо временно отменив диуретик, либо увеличив потребление соли примерно за неделю до начала приёма ингибитора АПФ. Альтернативно, пациент может оставаться под медицинским наблюдением в течение как минимум двух часов после приёма первой дозы ингибитора АПФ или до стабилизации артериального давления
13	Варфарин + торасемид	19% (18)	Совместное применение с торасемидом может повысить уровень варфарина в крови. Механизм может включать индуцированное торасемидом ингибирование CYP4502C9, изофермента, главным образом ответственного за метаболизм варфарина	Пациенты, получающие одновременное лечение торасемидом и варфарином, должны находиться под тщательным наблюдением. Следует часто проверять МНО и при необходимости корректировать дозировку
14	Торасемид + небиволол	19% (18)	Хотя в клинической практике диуретики и бета-блокаторы часто комбинируют, они могут увеличивать риск гипергликемии и гипертриглицеридемии у некоторых пациентов, особенно у пациентов с диабетом или латентным диабетом	Во время одновременного применения рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови, артериальное давление и уровень глюкозы в крови. Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если они испытывают головокружение, слабость, обмороки, учащенное или нерегулярное сердцебиение или потерю контроля уровня глюкозы в крови

Таблица 3

Table 3

Позиции незначительных взаимодействий по клинической значимости

Positions of minor interactions by clinical significance

№	Комбинации ЛП	Частота (в%, абс. числа)	Вид межлекарственного взаимодействия	Тактика
1	Варфарин + аторвастатин	24% (23)	Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на протромбиновое время при назначении пациентам, получающим терапию варфарином. Было показано, что ловастатин может изменять гипотромбинемическую реакцию на варфарин [Drus.com, DDInter]	Клиническая полезность отсутствия этого взаимодействия полностью не оценена, и при одновременном применении этих препаратов следует соблюдать осторожность
2	АСК + пантопразол	30,2% (29)	Совместное применение аспирина и других салицилатов с ингибиторами протонной помпы (ИПП) может снизить пероральную биодоступность. ИПП могут увеличивать скорость высвобождения салицилатов из составов с энтеросолюбильным покрытием из-за преждевременного разрушения покрытия и внутрижелудочного высвобождения препарата вследствие повышения pH желудка	Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно. Терапевтически это может увеличить риск побочных эффектов со стороны желудка, связанных с салицилатами
3	Торасемид + клопидогрел	30,2% (29)	Клопидогрел повышает уровень торасемида за счёт снижения метаболизма [Medscape]. Исследования <i>in vitro</i> показали, что высокие концентрации клопидогреля ингибируют изоферменты CYP450C9. Метаболизм препаратов, являющихся субстратами этого фермента, может быть снижен, что усиливает токсичность препарата-субстрата [Drugs.com, DDInter]	Клиническое значение и масштабы этого взаимодействия неизвестны. При подозрении на взаимодействие может потребоваться коррекция дозы
4	Рамиприл + амлодипин	28,1% (27)	Блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) могут оказывать аддитивный гипотензивный эффект [DDInter, Drugs.com]	Хотя эти препараты часто безопасно применяются вместе, во время совместного применения рекомендуется тщательный мониторинг системного артериального давления, особенно в течение первых одной-трёх недель терапии [DDInter, Drugs.com]
5	АСК + спиронолактон	19% (18)	Некоторые салицилаты могут нарушать канальцевую секрецию канрена, основного активного метаболита спиронолактона. Этот эффект может ингибировать натрийуретические свойства спиронолактона. Аспирин снижает эффекты спиронолактона по неустоявшемуся механизму взаимодействия. Спиронолактон и аспирин повышают уровень калия в сыворотке [Medscape]	Имеются данные по аспирину. Если диурез недостаточен, врач должен рассмотреть вопрос об отмене салицилата или увеличении дозы спиронолактона, уделяя при этом особое внимание концентрации калия в сыворотке крови пациента [Drugs.com, DDInter]. При одновременном применении дозу спиронолактона может потребоваться титровать до более высокой поддерживающей дозы, и следует внимательно наблюдать за пациентом, чтобы определить, достигнут ли желаемый эффект [Medscape]

№	Комбинации ЛП	Частота (в%, абс. числа)	Вид межлекарственного взаимодействия	Тактика
6	Варфарин + спиронолактон	19% (18)	Спиронолактон может вызывать диурез и гемоконцентрацию факторов свертывания крови. Эффекты некоторых антикоагулянтов могут быть уменьшены. Имеются данные по варфарину [Drugs.com, DDInter]	Следует контролировать МНО или ПВ и при необходимости увеличивать дозу перорального коагулянта
7	АСК + торасемид	19% (18)	Аспирин повышает уровень калия в сыворотке крови, а торасемид снижает его. Салицилаты в противоспастильных дозах могут притуплять диуретический и натрийуретический ответ на петлевые диуретики. Взаимодействие было продемонстрировано у пациентов с асцитом, вторичным по отношению к циррозу печени, и у здоровых добровольцев. Исследователи предполагают, что салицилаты могут подавлять почечные эффекты петлевых диуретиков, опосредованных простагландинами, включая увеличение экскреции натрия, почечного кровотока и активности ренина плазмы. Поскольку считается, что почечные простагландины играют важную роль в поддержании почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации при циррозе печени с асцитом, их взаимодействие может быть особенно важным в этой популяции [Drugs.com, DDInter]	Клинических вмешательств обычно не требуется, но следует учитывать возможность потенциального взаимодействия у пациентов с асцитом, получающих петлевой диуретик и салицилат или родственные салицилатам препараты [Drugs.com, DDInter]. Используйте с осторожностью/мониторинг [Medscape]
8	АСК + небиволол	9,4% (9)	Аспирин снижает эффекты небиволола за счёт фармакодинамического антагонизма. Небиволол и аспирин повышают уровень калия в сыворотке. Высокие дозы салицилатов могут притупить антигипертензивный эффект бета-блокаторов. Предполагаемый механизм — ингибирование синтеза простагландинов. Низкие дозы аспирина, по-видимому, не влияют на артериальное давление. Кроме того, бета-адреноблокаторы могут оказывать антиагрегантное действие, которое может дополняться эффектами некоторых салицилатов. Метопролол также может увеличивать абсорбцию аспирина и/или концентрацию салицилатов в плазме; однако клиническое значение этого эффекта неизвестно. Данные оказались противоречивыми [Drugs.com, DDInter]	Используйте с осторожностью/требуется мониторинг [Medscape]. До тех пор, пока не будет получена дополнительная информация, пациентам, которым требуется сопутствующая терапия, следует наблюдать на предмет изменения антигипертензивного ответа при каждом введении или отмене салицилата или изменении его дозы [Drugs.com, DDInter]

Особого внимания заслуживают элементы терапевтического дублирования, в ходе исследования получили следующие данные: средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему (рекомендуется назначать не более 4 препаратов) — 21 пациенту было назначено одновременно 6 ЛП, которые влияют на сердечно-сосудистую систему, 27 пациентам — 5 ЛП и 3 пациентам — 7 препаратов.

Также рекомендуется назначение антиагрегантов не более 2-х, но 1 пациенту назначено 3 препарата и ещё 1 больному 4 препарата из данной группы ЛП.

Диуретики (рекомендуется не более 2-х): 5 пациентам — 3 препарата.

Петлевые диуретики (рекомендуется не более 1): 7 пациентам было назначено по 2 препарата.

Также было выявлено, что у 1 пациента было 8 МЛВ, у другого пациента — 5 МЛВ, у 10 пациентов — по 2 МЛВ, которые относились к серьёзным клинически значимым взаимодействиям.

МЛВ с умеренно клинически значимыми взаимодействиями были практически у каждого пациента. При этом 7 МЛВ отмечались у 14 пациентов; 8 МЛВ — у 13; 6 МЛВ — у 11; 5 МЛВ — у 10; 9 МЛВ — у 9; 3 МЛВ — у 7; 10 МЛВ — у 6; 12 МЛВ — у 4-х; 14 МЛВ — у 4; 11 МЛВ — у 4-х; 12 МЛВ — у 3-х соответственно.

Категория МЛВ «незначительные клинически значимые взаимодействия» отмечены у 2 пациентов по 7 МЛВ; у 3-х — 6 МЛВ; у 4-х — 5 МЛВ; у 12 — 4 МЛВ; у 17 — 3 МЛВ; у 28 — 2 МЛВ; у 17 — 1 МЛВ.

При этом только у 16 пациентов никаких взаимодействий не было.

Выводы / Conclusions

Политерапия часто является обязательной при лечении большинства распространённых заболеваний у пожилых пациентов. Назначение лекарственных

препаратов пожилым людям представляет собой серьёзную проблему, поскольку существует повышенная вероятность взаимодействия ЛП, что приводит к токсичности, неэффективности лечения или потере эффекта препарата. Часто имеет место дублирование назначений в рамках одного и того же класса препаратов, а для лечения нераспознанных побочных эффектов используется большее количество препаратов. Чтобы свести к минимуму политерапию, необходима периодическая оценка схемы лечения пациента.

Обеспечение безопасной и эффективной лекарственной терапии для пожилых людей является сложной задачей по многим причинам:

Они используют больше лекарственных препаратов, чем любая другая возрастная группа, что повышает риск развития НЛР и МЛВ, а также затрудняет соблюдение режима приёма.

У них чаще встречаются хронические заболевания, которые могут ухудшаться под воздействием лекарственных препаратов или влиять на реакцию на препарат.

Их физиологические резервы обычно снижены и могут быть ещё более снижены острыми и хроническими заболеваниями.

Старение может изменить фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов.

Они могут быть менее способны получить или позволить себе лекарственные препараты.

Существует два основных подхода к оптимизации лекарственной терапии у пожилых людей:

- использование соответствующих препаратов по показаниям и для достижения максимальной экономической эффективности;
- снижение неблагоприятных лекарственных эффектов путём обеспечения правильной дозировки лекарственных препаратов, прекращения приёма ненужных препаратов и избегания взаимодействия лекарств и болезней.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Шараева А. Т. — сбор, анализ и интерпретация результатов работы, написание текста; Зурдинова А. А. — концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов; Сатыбалдиева А. Т. — сбор, анализ и интерпретация результатов работы.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Financing

The study did not have sponsorship.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Sharaeva AT — collection, analysis and interpretation of work results, text writing; Zurdinova AA — research concept and design, interpretation of work results; Satybaldieva AT — collection, analysis and interpretation of work results.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шараева Айнура Турумбековна — к. м. н., доцент, Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б. Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

Автор ответственный за переписку

e-mail: sharaeva75@mail.ru

ORCID ID: [0000-0003-0955-095X](https://orcid.org/0000-0003-0955-095X)

РИНЦ SPIN-код: 9292–4130

Зурдинова Аида Аширалиевна — д. м. н., доцент, Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б. Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

ORCID ID: [0000-0002-7093-981X](https://orcid.org/0000-0002-7093-981X)

РИНЦ SPIN-код: 2771–3782

Сатыбалдиева Аида Токоновна — аспирант 4-го года обучения, Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б. Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

РИНЦ SPIN-код: 2781–9363

ABOUT THE AUTHORS

Ainura T. Sharaeva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Kyrgyz Russian Slavic University named after First President of Russia B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

Corresponding author

e-mail: sharaeva75@mail.ru

ORCID ID: [0000-0003-0955-095X](https://orcid.org/0000-0003-0955-095X)

RSCI SPIN code: 9292–4130

Aida A. Zurdinova — Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Kyrgyz Russian Slavic University named after First President of Russia B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

ORCID ID: [0000-0002-7093-981X](https://orcid.org/0000-0002-7093-981X)

RSCI SPIN code: 2771–3782

Aida T. Satybaldieva — 4th year PhD student, Kyrgyz Russian Slavic University named after First President of Russia B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

RSCI SPIN code: 2781–9363

Список литературы / References

1. J. Mark Ruscini, Sunny A. Linnebur. Обзор медикаментозной терапии в пожилом возрасте. Справочник MSD, 2021. [J. Mark Ruscini, Sunny A. Linnebur. Overview of Drug Therapy in Older Adults. MSD Manual. 2021. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3AxQ5v>. Ссылка активна на 14.04.2024.
2. Rubin Bressler, Joseph J Bahl. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc.* 2003 Dec;78(12):1564-77. doi: 10.4065/78.12.1564.
3. Timothy W. Cutler, Thomas R. Clark. General Principles of Geriatric Drug Therapy. *Journal of Contemporary Pharmacy Practice.* 2018;65(1):31-35. doi: [10.37901/jcphp16-00025](https://doi.org/10.37901/jcphp16-00025)
4. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ.* 1997 Oct 25;315(7115):1096-9. doi: 10.1136/bmj.315.7115.1096.
5. Gören Z, J Demirkapu M, Akpınar Acet G, et al. Potential drug-drug interactions among prescriptions for elderly patients in primary health care. *Turk J Med Sci.* 2017 Feb 27;47(1):47-54. doi: 10.3906/sag-1509-89.
6. Reichel W, Arenson C, Busby-Whitehead J. Essential principles in the care of the elderly. In: Busby-Whitehead J, Arenson C, Durso SC, et al., eds. *Reichel's Care of the Elderly Clinical Aspects of Aging.* Cambridge University Press. 2016:1-16. doi: 10.1017/CBO9781107294967.001. Доступно по: <https://clck.ru/3AxQrn>. Ссылка активна на 15.04.2024.
7. Luciana Mello de Oliveira, Juliana do Amaral Carneiro Diel, Alessandra Nunes, Tatiane da Silva Dal Pizzol. Prevalence of drug interactions in hospitalized elderly patients: a systematic review. *European Journal of Hospital Pharmacy.* 2019;28(1). doi: [10.1136/ejhp-2019-002111](https://doi.org/10.1136/ejhp-2019-002111).
8. Bories M, Bouzillé G, Cuggia M, Le Corre P. Drug-Drug Interactions in Elderly Patients with Potentially Inappropriate Medications in Primary Care, Nursing Home and Hospital Settings: A Systematic Review and a Preliminary Study. *Pharmaceutics.* 2021 Feb 16;13(2):266. doi: 10.3390/pharmaceutics13020266.
9. Rochon P.A., Schmader K.E., Givens J. Drug prescribing for older adults, 2021. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults>. Accessed Apr 15, 2024.
10. Краснова Н.М., Александрова Т.Н., Сеялова А.С. Оценка межлекарственных взаимодействий у пожилых пациентов в условиях коморбидности. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2018;(1)23-25. [Krasnova NM, Aleksandrova TN, Seyalova AS. Estimation of drug interactions in elderly patients with comorbidity. *Far Eastern Medical Journal.* 2018;(1)23-25. (In Russ.)]. Доступно по: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20181/2018104.aspx>. Ссылка активна на 10.04.2024.
11. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие / Д.А. Сычев ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». — М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. — 249с. [Polypragmasia in clinical practice: problem and solutions: textbook / D.A. Sychev GBOU DPO "Russian Medical Academy of Postgraduate Education". — M.: GBOU DPO RMAPO, 2016. (In Russ.)]. ISBN 978-5-7249-2542-6. Доступно по: <https://clck.ru/3AxTUC>. Ссылка активна на 15.04.2024.
12. Яковлев А.А. Факторы риска полипрагмазии у лиц старших возрастных групп с хронической сердечной недостаточностью. *Научно-практический рецензируемый журнал "Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики".* 2021;(4):262-285. [Yakovlev AA. Risk factors for polypragmasia in older age groups with chronic heart failure. *Scientific journal "Current problems of health care and medical statistics".* 2021;(4):262-285. (In Russ.)]. doi: 10.24412/2312-2935-2021-4-262-285.
13. Ибышева А.Т., Мулдаева Г.М., Арыстан Л.И., и др. Полиморбидность и полипрагмазия у пожилых лиц на уровне первичного звена. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2021;(5):12-16. [Ibysheva AT, Muldaeva GM, Arystan LI, et al. The multimorbidity and polypharmacy in the older people in the primary care. *International journal of applied and fundamental research.* 2021;(5):12-16. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3AxaWF>. Ссылка активна на 30.05.2024.
14. Шараева А.Т., Зурдинова А.А. Проблемы полипрагмазии в гериатрической практике Кыргызской Республики. *Качественная клиническая практика.* 2022;(3):52-61. [Sharaeva AT, Zurdinova AA. Polypharmacy problems in geriatric practice of Kyrgyz Republic. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2022;(3):52-61. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2022-3-52-61.



Неэффективность карбапенемов в реальной клинической практике по данным терапевтического лекарственного мониторинга и сообщениям АИС Росздравнадзора

© Жукова О. В., Чеснокова Н. Н., Воробьева О. А., Погодин И. Е., Широкова И. Ю.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Применение карбапенемов сопряжено со значительной вариабельностью фармакокинетических / фармакодинамических (ФК/ФД) параметров, особенно у больных в критическом состоянии. Сочетание вариабельности данных параметров и стандартизированных режимов дозирования может привести к нерациональному дозированию, слишком высоким или слишком низким дозам, и, как следствие, к менее эффективному лечению и возникновению резистентности. Оптимальное управление этими факторами имеет важное значение в борьбе с развитием резистентности, особенно в отношении антибиотиков резерва.

Целью исследования является оценка достижения целевого уровня концентрации карбапенемов (имипенем/циластатин) в плазме крови пациентов с ожоговой травмой на основании терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) и анализ спонтанных сообщений, зарегистрированных в базе данных АИС Росздравнадзора относительно эффективности терапии.

Методы. В анализ были включены пациенты, получающие антибактериальную терапию имипенемом/циластатином в ожоговом отделении для взрослых Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета по поводу ожоговой травмы, находившиеся на стационарном лечении в период с 01.03.2023 по 30.06.2023 гг. Исследование проводилось без поправки на торговое название имипенема/циластатина. ТЛМ проводился после 4-го введения имипенема/циластатина. Взятие крови осуществлялось через 3 часа (1-ая проба), 5 часов (2-я проба) и 8 часов (3-я проба) после инфузии в пробирку с активатором свёртывания. Анализ был проведён на жидкостном хроматографе «LC-20 Prominace» (Shimadzu, Japan) в обращённо-фазовом режиме с матричным фотодиодным детектором УФ и видимого спектров. Обработка данных осуществлялась с помощью программы LCsolution. Также в качестве объекта исследования анализировались спонтанные сообщения относительно применения карбапенемов, занесённые в АИС Росздравнадзора в период с января 2020 по ноябрь 2023 гг.

Результаты. Результаты проведённого исследования достижения уровня концентрации карбапенемов (имипенем/циластатин) в плазме крови пациентов с ожоговой травмой показали, что эффективная концентрация имипенема, превышающая значение минимальной подавляющей концентрации (МПК) относительно выделенного грамотрицательного возбудителя, была обнаружена только у 1 из 5 включённых в исследование пациентов. У двух пациентов наблюдался динамично изменяющийся показатель МПК в процессе лечения, что свидетельствовало о необходимости проведения ТЛМ, а также о вероятности недостижения целевых концентраций и оптимальных ФК/ФД показателей. Ещё у двух пациентов концентрации имипенема были недостаточными для поддержания оптимальных ФК/ФД показателей, что уже говорило о неэффективности применяемого режима антимикробной терапии. Анализ спонтанных сообщений, зарегистрированных в АИС Росздравнадзора, в отношении выявленных случаев неэффективности применения карбапенемов (имипенем/циластатин, меропенем) выявил 5,2% сообщений в отношении меропенема и 1,4% — в отношении имипенема/циластатина в общей структуре сообщений.

Заключение. Проведение процедуры терапевтического лекарственного мониторинга способно снизить показатели неэффективности терапии и формирования антибиотикорезистентности за счёт персонализированного подхода к дозированию антимикробного препарата.

Ключевые слова: карбапенемы; имипенем/циластатин; меропенем; грамотрицательные возбудители; терапевтический лекарственный мониторинг; минимальная подавляющая концентрация; ожоговая травма; фармакокинетика; фармакодинамика; персонализированная медицина; фармаконадзор

Для цитирования: Жукова О. В., Чеснокова Н. Н., Воробьева О. А., Погодин И. Е., Широкова И. Ю. Неэффективность карбапенемов в реальной клинической практике по данным терапевтического лекарственного мониторинга и сообщениям АИС Росздравнадзора. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):66–72. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-66-72>. EDN: WBYKKG.

Поступила: 07.05.2024. В доработанном виде: 21.05.2024. Принята к печати: 27.06.2024. Опубликовано: 25.06.2024.

Ineffectiveness of carbapenems in real-world clinical practice according to therapeutic drug monitoring data and Roszdravnadzor AIS reports

© Olga V. Zhukova, Natalia N. Chesnokova, Olga A. Vorobeva, Igor E. Pogodin, Irina Yu. Shirokova
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract. Relevance. The use of carbapenems is associated with significant variability in pharmacokinetics/pharmacodynamics (FC/PD) parameters, particularly in critically ill patients. The combination of variability in these parameters and standardized dosing regimens can lead to irrational dosing, excessively high or low doses, and consequently less effective treatment and resistance. Optimal management of these factors is essential for combating the development of resistance, particularly for reserve antibiotics.

The aim of this study was to evaluate the achievement of the target levels of carbapenems (imipenem/cilastatin) in plasma concentrations in patients with burn injury based on therapeutic drug monitoring and to analyze spontaneous reports registered in the AIS Roszdravnadzor database regarding the effectiveness of therapy.

Methods. The analysis included patients receiving antibiotic therapy with imipenem/cilastatin in the burn unit for adults at the University Hospital of the Volga Region Research Medical University for burn trauma who were hospitalized from 01.03.2023 to 30.06.2023. The study was conducted without correcting the trade name of imipenem/cilastatin. Therapeutic drug monitoring was performed after the 4th administration of imipenem/cilastatin. Blood was drawn at 3 h (1st sample), 5 h (2nd sample), and 8 h (3rd sample) after infusion in a clotting activator tube. The analysis was performed using a liquid chromatograph "LC-20 Prominence" (Shimadzu, Japan) in reversed-phase mode with a matrix photodiode detector for UV and visible spectra. Data processing was performed using the LCsolution program. Spontaneous reports regarding the use of carbapenems recorded in the AIS of Roszdravnadzor from January 2020 to November 2023 were also analyzed as the object of the study.

Results. The results of the study of carbapenems (imipenem/cilastatin) concentration level achievement in the plasma of patients with burn injury showed that the effective imipenem concentration exceeding the MPC value in relation to the isolated Gram-negative pathogen was found only in 1 out of 5 patients included in the study. Two patients showed dynamically changing IPC values during treatment, indicating the necessity of therapeutic drug monitoring, as well as the probability of failure to achieve target concentrations and optimal FC/FD values. In another two patients, imipenem concentrations were insufficient to maintain optimal FC/PD values, indicating that the antimicrobial regimen was ineffective. An analysis of spontaneous reports registered in the AIS of Roszdravnadzor regarding identified cases of the ineffectiveness of carbapenems (imipenem/cilastatin, meropenem) revealed 5,2% of reports regarding meropenem and 1.4% regarding imipenem/cilastatin in the total structure of reports.

Conclusion. The implementation of therapeutic drug monitoring procedures can reduce therapy ineffectiveness and antibiotic resistance through personalized antimicrobial dosing.

Keywords: carbapenems; imipenem/cilastatin; meropenem; gram-negative pathogens; therapeutic drug monitoring; minimum suppressive concentration; burn injury; pharmacokinetics; pharmacodynamics; personalized medicine; pharmacovigilance

For citation: Zhukova OV, Chesnokova NN, Vorobeva OA, Pogodin IE, Shirokova IYu. Ineffectiveness of carbapenems in real-world clinical practice according to therapeutic drug monitoring data and Roszdravnadzor AIS reports. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(2):66–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-66-72>. EDN: WBYKKG.

Received: 07.05.2024. **Revision received:** 21.05.2024. **Accepted:** 27.06.2024. **Published:** 25.06.2024.

Введение / Introduction

Карбапенемы являются эффективными антимикробными агентами из группы бета-лактамов в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и обладают широким спектром действия [1]. Будучи высокоэффективными, но обладающими широким спектром действия, карбапенемы считаются резервными антибиотиками. Все карбапенемы включены в группу поднадзорных антибиотиков (Watch) ВОЗ (классификация AWaRe, 2017 г.), которые относятся к антибиотикам широкого спектра действия с высоким потенциалом резистентности [2].

При применении карбапенемов, как и других бета-лактамов, была показана значительная вариабельность фармакокинетических / фармакодинамических (далее — ФК/ФД) параметров, особенно у больных в критическом состоянии. Сочетание вариабельности ФК/ФД и стандартизированных режимов дозирования может привести к неправильному назначению, слишком высоким или слишком низким дозам, и, как следствие, к менее эффективному лечению и возникновению резистентности. Оптимальное управление этими факторами имеет важное значение в борьбе с развитием резистентности, особенно в отношении антибиотиков резерва, таких как карбапенемы [3].

Когда известно, что определённые концентрации приводят к улучшению клинических исходов, ФК/ФД показатели можно использовать в качестве целевых концентраций для корректировки доз. Показатели ФК/ФД также отражают различное действие антибиотиков. Например, антибиотики, чей бактерицидный эффект зависит от времени и концентрации (бета-лактамы), измеряется на основе количества времени, в течение которого концентрация антибиотика в крови превышает минимальную ингибирующую (или подавляющую) концентрацию (далее — МПК) ($fT > \text{МПК}$) [3].

Карбапенемы, как антибиотики бета-лактамы, проявляют время-зависимую бактерицидную активность, которая характеризуется временем воздействия, необходимым для гибели возбудителя ($fT > \text{МПК}$). Показателем эффективности терапии карбапенемами является соотношение времени, в течение которого концентрация антибиотика превышает МПК, по сравнению со всем периодом между введениями антибиотика. Показатель выражается в проценте ($fT > \text{МПК}$, %) [4].

Для достижения эффекта эрадикации возбудителя для карбапенемов данный показатель должен быть не менее 40%. По различным данным вероятность успешной эрадикации повышается до 100% при $fT > \text{МПК}$ 60–70%.

Не достижение концентрации антибиотика может быть причиной неэффективности терапии и сопряжено с сообщениями о неэффективности использования лекарственного препарата в системе фармаконадзора.

Цель исследования / The purpose

Оценка уровня концентрации карбапенемов (имипенем) в плазме крови пациентов с ожоговой травмой на основании терапевтического лекарственного мониторинга и анализ спонтанных сообщений, зарегистрированных в базе данных «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора, относительно эффективности терапии.

Материалы и методы / Materials and methods

В исследование было включено 5 пациентов, получавших антибактериальную терапию имипенемом/циластатином в ожоговом отделении для взрослых Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета по поводу ожоговой травмы, находившиеся на стационар-

ном лечении в период с 01.03.2023 по 30.06.2023 гг. Исследование проводилось без поправки на торговое название имипенема/циластатина.

Поскольку исследование носило наблюдательный характер, был проведён анализ адекватности режима дозирования и соответствие его рекомендованному в зарегистрированных инструкциях по применению лекарственного препарата для исключения фактора нецелевых значений концентраций имипенема/циластатина в плазме крови пациентов.

ТЛМ проводился пациентам, получавшим имипенем/циластатин системно, после 4-го введения. Взятие крови осуществлялось через 3 часа (1-я проба), 5 часов (2-я проба) и 8 часов (3-я проба) инфузий в пробирку с активатором свёртывания. Для проведения пробоподготовки была использована центрифуга лабораторная с максимальной скоростью вращения 4000 об/мин (ПЭ-6900, ЭКРОСХИМ, Россия). Пробоподготовка образцов плазмы для исследования включала следующие этапы: к 100 мкл исследуемой плазмы прибавляли 400 мкл ацетонитрила, центрифугировали полученную смесь в течение 10 минут при 3000 об/мин. Надосадочную жидкость фильтровали через нейлоновый фильтр с размером пор 0,22 мкм. Анализ был проведён на жидкостном хроматографе «LC-20 Prominence» (Shimadzu, Japan) в обращённо-фазовом режиме с матричным фотодиодным детектором УФ и видимого спектров. Обработка данных осуществлялась с помощью программы LCsolution. Для хроматографирования была использована хроматографическая колонка C18-Aqueous, 5 мкм, 120А, 4,6*250 мм; подвижная фаза — вода очищенная-метанол (95:5, об/об). Анализ был проведён в изократическом режиме при температуре термостата 40 °С, скорости потока 1 мл/мин, объёме инъекции 20 мкл. Детектирование осуществлялось при длине волны 300 нм. Время анализа — 20 минут.

Значения концентраций имипенема в анализируемых пробах оценивали следующим образом: $fT > \text{МПК}$ менее 40% — экстремально низкие концентрации; $fT > \text{МПК}$ 40–60% — достаточные концентрации; $fT > \text{МПК}$ более 60% — высокоэффективные концентрации.

Поскольку режим дозирования предполагал 3-х разовое введение антибиотика в течение суток (через 8 часов), то концентрация имипенема по отношению к МПК через 3 часа составила 37,5% времени дозирования, через 5 часов — 62,5%, через 8 часов — 100%.

Определение МПК проводилось с использованием тест-систем сенсилатест (МПК) «MIKROLATEST» Эрба Лахема на микробиологическом анализаторе

Multiskan FC, учёт и экспертную оценку осуществляли с использованием программы Микроб 2.

В качестве объекта исследования анализировались спонтанные сообщения относительно применения карбапенемов, занесённые в АИС Росздравнадзора в период с января 2020 по ноябрь 2023 гг.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Грамотрицательная бактериальная флора была обнаружена у всех пациентов. Высевались: *K. pneumonia* — 4 пациента, *Acinetobacter baumannii* — 1 пациент. Имипенем/циластатин был назначен по результатам определения чувствительности выделенной бактериальной флоры.

При назначении имипенема/циластатина использовался стандартный режим дозирования, описанный в инструкции по применению. У пациентов,

включённых в исследование, имипенем/циластатин назначался по 1 г 3 раза в сутки (1-часовые инфузии). Определение концентрации имипенема проводилось после 4-го введения очередной дозы при 3-разовом режиме дозирования. Одновременно с забором крови проводилось определение МПК (табл. 1).

У 2-х пациентов МПК на момент определения составила >8 мкг/мл при изначальном установлении чувствительности возбудителя к имипенему.

Данный факт может свидетельствовать о динамично изменяющемся показателе МПК в процессе лечения пациента в условиях стационара, а также о необходимости мониторинга данного показателя. Терапия имипенемом/циластатином в проводимом режиме у данных пациентов будет неэффективной вследствие недостижения целевых концентраций и оптимальных ФК/ФД показателей.

Таблица 1

Концентрация имипенема в плазме крови пациентов, мкг/мл (результаты терапевтического лекарственного мониторинга) и значения МПК, мкг/мл к выделенным возбудителям

Table 1

Patients' plasma imipenem concentrations, µg/ml (results of therapeutic drug monitoring) and MPC values, µg/mL for isolated pathogens

Пациент	1	2	3	4	5
Через 3 часа	1,42	1,65	6,76	3,09	0,08
Через 5 часов	0	0	4,25	0,17	0,04
Через 8 часов	0	0	2,07	0,04	0
МПК	>8	>8	2	2	2
Грам (-) возбудитель	<i>K. pneumonia</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>K. pneumonia</i>	<i>K. pneumonia</i>	<i>K. pneumonia</i>

У 3-х пациентов МПК имипенема к *K. pneumonia* была определена на уровне 2 мкг/мл (чувствительный штамм).

Концентрация имипенема, превышающая значение МПК относительно выделенного грамотрицательного возбудителя, была обнаружена только у 1 пациента (пациент № 3, МПК — 2 мкг/мл) и составила 6,76 мкг/мл через 3 часа после введения антибиотика, 4,25 мкг/мл — через 5 часов после введения, 2,07 мкг/мл — через 8 часов после введения. Т. е. в течение всего режима дозирования.

У пациентов № 4 и № 5 концентрации имипенема были не достаточными для поддержания оптимальных ФК/ФД показателей при уровне МПК 2 мкг/мл. В данном случае можно говорить о неэффективности антимикробной терапии, потому что целевые концентрации не были достигнуты.

Субоптимальные концентрации антибактериальных препаратов не позволяют достичь положительного клинического эффекта.

В ходе исследования были проанализированы спонтанные сообщения, зарегистрированные в базе данных «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы (далее — АИС, система) Росздравнадзора, в отношении выявленных случаев неэффективности применения исследуемых лекарственных препаратов. Анализ осуществлялся за период с января 2020 по ноябрь 2023 гг. относительно карбапенемов (имипенем и меропенем). Сообщений о нежелательных лекарственных реакциях (далее — НЛР) в отношении меропенема поступило 405, в отношении имипенема — 218, из них сообщений о неэффективности лекарственных препаратов — 21 — относительно меропенема (5,2% от общего ко-

Сообщения о нежелательных реакциях (связанных с неэффективностью лекарственных препаратов) в АИС Росздравнадзора относительно карбапенемов

Таблица 2

Reports of adverse reactions (related to drug ineffectiveness) in AIS Roszdravnadzor regarding carbapenems (natural value)

Год	Меропенем	Имипенем
2020	10	1
2021	1	-
2022	6	-
2023	4	2

личества) и 3 — относительно имипенема (1,4% от общего количества) (табл. 2).

Наибольшее число установленных случаев неэффективности было зафиксировано в 2020 году, в период пандемии COVID-19. Данные лекарственные препараты не входили в перечень средств, рекомендуемых в терапии COVID-19, а количество пневмоний регистрировалось на высоком уровне. Однако оценка неэффективности использования карбапенемов в период пандемии требует проведения дополнительных исследований по структуре лекарственных назначений конкретных пациентов. Общее число обнаруженных случаев неэффективности антибактериальной терапии фиксировалось на уровне 5,2% общего количества сообщений для меропенема за четыре года и на уровне 1,4% для имипенема/циластатина за аналогичный период. Проведённый анализ клинических случаев не достижения целевых концентраций карбапенемов (на примере имипенема/циластатина) у пациентов с ожоговой травмой показывает одну из возможных причин неэффективности антимикробной терапии, которая обусловлена не качеством лекарственного препарата, а особенностями пациента. Коррекция режима дозирования в части случаев способна повысить эффективность антимикробной терапии [5]. Другой немаловажной причиной неэффективности антимикробных препаратов является возрастающая антибиотикорезистентность [6].

Кроме того, в условиях формирующейся системы фармаконадзора важно понимать, что представленные данные — это не реальная частота возникновения НЛР на фоне терапии исследуемыми лекарственными препаратами, а лишь частота репортирования о них. При этом следует отметить, что в течение анализируемых четырёх лет наблюдалась тенденция увеличения общего количества зарегистрированных

спонтанных сообщений в отношении как имипенема (2020 г. — 45; 2021 г. — 49; 2022 г. — 57; 2023 г. — 62), так и меропенема (2020 г. — 106; 2021 г. — 73; 2022 г. — 110; 2023 г. — 114), что косвенно может говорить о налаживании более эффективной системы сбора и обработки спонтанных сообщений.

Поэтому, каждый случай неэффективности лечения требует индивидуального и детализированного изучения, особенно в ситуации с антибиотикотерапией и повышенным риском формирования антибиотикорезистентности.

Заключение / Conclusion

Результаты проведённого исследования достижения уровня концентрации карбапенемов (имипенем/циластатин) в плазме крови пациентов с ожоговой травмой на основании терапевтического лекарственного мониторинга показали, что эффективная концентрация имипенема, превышающая значение МПК относительно выделенного грамотрицательно возбудителя, была обнаружена только у 1 пациента (пациент № 3, МПК — 2 мкг/мл). У двух пациентов наблюдался динамично изменяющийся показатель МПК в процессе лечения, что свидетельствовало о необходимости проведения ТЛМ, а также о вероятности недостижении целевых концентраций и оптимальных ФК/ФД показателей и, как следствие, неэффективности лечения. Ещё у двух пациентов концентрации имипенема были не достаточными для поддержания оптимальных ФК/ФД показателей, что уже говорило о неэффективности применяемого режима антимикробной терапии, поскольку целевые концентрации не были достигнуты.

Анализ спонтанных сообщений, зарегистрированных в системе Росздравнадзора, в отношении выявленных случаев неэффективности применения исследуемых лекарственных препаратов показал относительно невысокий процент выявляемых случаев неэффективности препаратов группы карбапенемов, что, с одной стороны, может быть объяснено недостаточным репортированием о НЛР, с другой — требует дальнейшего направленного изучения причин возникновения подобных явлений.

Таким образом, для предотвращения развития неэффективности терапии и формирования антибиотикорезистентности целесообразно применение персонализированного подхода к назначению антибактериальных препаратов, что возможно реализовать в том числе с помощью создания на базе медицинских организаций системы проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Жукова О. В.* — концепция и дизайн исследования, написание текста; *Чеснокова Н. Н.* — сбор, анализ и интерпретация результатов работы; *Воробьева О. А.* — сбор, анализ и интерпретация результатов работы; *Погодин И. Е.* — сбор, анализ и интерпретация результатов работы; *Широкова И. Ю.* — сбор и анализ результатов работы.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жукова Ольга Вячеславовна — д. фарм. н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ov-zhukova@mail.ru

ORCID ID: [0000-0002-6454-1346](https://orcid.org/0000-0002-6454-1346)

РИНЦ SPIN-код: 4167-1496

Чеснокова Наталья Николаевна — к. фарм. н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

ORCID ID: [0000-0003-1665-7288](https://orcid.org/0000-0003-1665-7288)

РИНЦ SPIN-код: 8076-4770

Воробьева Ольга Александровна — к. фарм. н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

ORCID ID: [0000-0003-2892-6174](https://orcid.org/0000-0003-2892-6174)

РИНЦ SPIN-код: 7548-7336

Погодин Игорь Евгеньевич — врач травматолог-ортопед, зав. ожоговым отделением (взрослых), Университетская клиника ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

ORCID ID: [0009-0009-9790-9408](https://orcid.org/0009-0009-9790-9408)

РИНЦ SPIN-код: 7852-2381

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Zhukova OV* — research concept and design, text writing; *Chesnokova NN* — collection, analysis and interpretation of work results, text editing, approval of the final version of the article for publication; *Vorobyeva OA* — collection, analysis and interpretation of work results; *Pogodin IE* — collection, analysis and interpretation of work results; *Shirokova IYu* — collecting and analyzing the results of work.

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Zhukova — Dr. Sci. (Pharm), Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy of the Faculty of Pharmacy Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: ov-zhukova@mail.ru

ORCID ID: [0000-0002-6454-1346](https://orcid.org/0000-0002-6454-1346)

RSCI SPIN code: 4167-1496

Natalia N. Chesnokova — PhD, Cand. Sci. (Pharm), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy of the Faculty of Pharmacy Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

ORCID ID: [0000-0003-1665-7288](https://orcid.org/0000-0003-1665-7288)

RSCI SPIN code: 8076-4770

Olga A. Vorobeveva — PhD, Cand. Sci. (Pharm), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy of the Faculty of Pharmacy Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

ORCID ID: [0000-0003-2892-6174](https://orcid.org/0000-0003-2892-6174)

RSCI SPIN code: 7548-7336

Igor E. Pogodin — traumatologist-orthopedist, head of the burn department (adults), University clinic Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

ORCID ID: [0009-0009-9790-9408](https://orcid.org/0009-0009-9790-9408)

RSCI SPIN code: 7852-2381

Широкова Ирина Юрьевна — к. м. н., зав. лабораторией врач-бактериолог Университетской клиники, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация
ORCID ID: [0000-0002-8387-6344](https://orcid.org/0000-0002-8387-6344)
РИНЦ SPIN-код: 9123-1213

Irina Yu. Shirokova — PhD, Cand. Sci. (Med), Head of the Laboratory, Bacteriologist, Associate Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine University Clinic Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation
ORCID ID: [0000-0002-8387-6344](https://orcid.org/0000-0002-8387-6344)
RSCI SPIN code: 9123-1213

Список литературы / References

1. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2016 Feb;3(1):15-21. doi: 10.1177/2049936115621709.
2. Thomson KM, Dyer C, Liu F, et al. Effects of antibiotic resistance, drug target attainment, bacterial pathogenicity and virulence, and antibiotic access and affordability on outcomes in neonatal sepsis: an international microbiology and drug evaluation prospective sub-study (BARNARDS). *Lancet Infect Dis*. 2021 Dec;21(12):1677-1688. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00050-5.
3. Luxton TN, King N, Wälti C, et al. A Systematic Review of the Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Patient Health Outcomes during Treatment with Carbapenems. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Sep 27;11(10):1311. doi: 10.3390/antibiotics11101311.
4. Казанова А.М., Ченкуров М.С., Копайло А.А., и др. Определение эффективности антибактериальной терапии путём проведения терапевтического лекарственного мониторинга. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020;65(3-4):29-33. [Kazanova AM, Chenkurov MS, Kopylo AA, et al. Determination of the Effectiveness of Antibiotic Therapy by Conducting Therapeutic Drug Monitoring. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(3-4):29-33. (In Russ.)]. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-3-4-29-33.
5. Туфанова О.С., Касимова А.Р., Божкова С.А. Оценка эффективности и безопасности фармакотерапии ванкомицином у пациентов с ортопедической инфекцией с помощью методики терапевтического лекарственного мониторинга. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):128-138. [Tufanova OS, Kasimova AR, Bozhkova SA. A. Therapeutic drug monitoring for evaluation of the efficacy and safety of vancomycin in patients with orthopaedic infections. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):128-138. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2022-10-2-128-138.
6. Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Шулакова Н.И., Воронин Е.М. Пандемия COVID-19: новый виток нарастания антибиотикорезистентности. *Инфекционные болезни*. 2021;19(3):133-138. [Akimkin VG, Tutelyan AV, Shulakova NI, Voronin EM. Пандемия COVID-19 pandemic: a new round of antibiotic resistance. *Infekc.bolezni (Infectious diseases)*. 2021;19(3):133-138. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2021-3-133-138.



Фармакотерапия альфа-1-адреноблокаторами и коррекция липидного спектра у пациентов с расстройствами мочеиспускания

© Данилов В. В.^{1,2}, Елисеева Е. В.¹, Данилов В. В.^{1,2}, Вольных И. Ю.^{1,3},
Тыртышникова А. В.¹, Пискун М. М.¹, Данилов В. В.^{3,4}

¹ — ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

² — Медицинский центр «Патология мочеиспускания», Владивосток, Российская Федерация

³ — ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Владивосток, Российской Федерации

⁴ — ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Российская Федерация

Аннотация. Цель. Оценить эффективность длительного применения альфа-1-адреноблокаторов в комбинации с витаминоподобными препаратами у пациентов с расстройствами мочеиспускания и дислипидемией.

Материалы и методы. В основу исследования положены результаты терапии группы пациентов из 130 человек в возрасте от 18 до 81 года. Подгруппы были сформированы по половому и возрастному критериям, куда вошли 56 мужчин и 74 женщины, разделённых также на подгруппы до 65 лет и после 65. Лечение длительностью непрерывно от 11 до 18 месяцев проводилось в варианте комбинированной терапии с назначением α_1 -адреноблокаторов (теразозин, доксазозин) в сочетании с витаминоподобными препаратами (левокарнитин, альфа-липоевая кислота) в дозировках согласно официальной инструкции к лекарственному средству. В работе были задействованы системы табличной оценки клинической симптоматики расстройств мочеиспускания, а также инструментальные, лабораторные и статистические методы (критерий Манна — Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Результаты. На фоне назначенного лечения достоверно изменились показатели ЛПВП с 1,3 до 1,38 ммоль/л, а также ЛПОНП с 0,88 до 0,72 ммоль/л в общей группе наблюдения. В ряде показателей, в частности общий холестерин, ЛПНП и триглицериды, динамики не отмечено. В подгруппе мужчин при этом значимо и достоверно изменились показатели как ЛПВП, так и ЛПОНП, с 1,2 до 1,29 ммоль/л и соответственно с 0,79 до 0,65 ммоль/л. В подгруппе пациентов до 65 лет достоверно снизились уровни ЛПОНП с 0,88 до 0,76 ммоль/л и триглицеридов с 1,9 до 1,65 ммоль/л. В подгруппе старше 65 лет достоверно отмечился прирост ЛПВП с 1,29 до 1,46 ммоль/л.

Заключение. Длительная комбинированная терапия, свыше 11 месяцев, включающая α_1 -адреноблокаторы в сочетании с витаминоподобными препаратами, значимо меняют липидный спектр. Лучшие результаты фармакотерапии отмечены в мужской подгруппе и в подгруппе у пациентов старше 65 лет.

Ключевые слова: альфа-1-адреноблокаторы; липидный обмен; расстройства мочеиспускания; дислипидемии

Для цитирования: Данилов В. В., Елисеева Е. В., Данилов В. В., Вольных И. Ю., Тыртышникова А. В., Пискун М. М., Данилов В. В. Фармакотерапия альфа-1-адреноблокаторами и коррекция липидного спектра у пациентов с расстройствами мочеиспускания. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):73–80. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-73-80>. EDN: WBJFAI.

Поступила: 17.05.2024. В доработанном виде: 01.06.2024. Принята к печати: 21.06.2024. Опубликовано: 25.06.2024.

Pharmacotherapy with alpha-1 adrenergic blockers and lipid spectrum correction in patients with urinary disorders

© Vitaliy V. Danilov^{1,2}, Ekaterina V. Eliseeva¹, Valery V. Danilov^{1,2}, Igor Yu. Volnykh^{1,3}, Anna V. Tyrtshnikova¹,
Maria M. Piskun¹, Vadim V. Danilov^{2,4}

¹ — Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

² — Medical center "Pathology of urination", Vladivostok, Russian Federation

³ — Clinical Hospital RZD–Medicine, Vladivostok, Russian Federation

⁴ — Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Objective. To evaluate the long-term efficacy of alpha-1 blockers along with vitamin-like drugs in patients with urinary disorders and dyslipidemia.

Materials and methods. The study was based on treatment outcomes in a group of 130 patients aged 18–81 years. Subgroups were formed according to gender and age criteria, which included 56 men and 74 women, and were also divided into subgroups under 65 years of age and after 65. Treatment lasting continuously from 11 to 18 months was carried out in the form of combination therapy with the prescription of α_1 -blockers (terazosin, doxazosin) in combination with vitamin-like drugs (levocarnitine, alpha-lipoic acid) in dosages according to the official instructions for the drug. The work involved systems for tabular assessment of the clinical symptoms of urinary disorders, as well as instrumental, laboratory, and statistical methods (Mann — Whitney test, Spearman's rank correlation coefficient).

Results. Against the background of the prescribed treatment, HDL levels significantly changed from 1.3 to 1.38 mmol/L, as well as VLDL from 0.88 to 0.72 mmol/L in the general observation group. In some indicators, particularly total cholesterol, low-density lipoprotein, and triglycerides, no dynamics were noted. In the men subgroup, the indicators of both HDL and VLDL changed significantly and reliably from 1.2 to 1.29 mmol/L and, accordingly, from 0.79 to 0.65 mmol/L. In the 65-year-old subgroup, VLDL levels significantly decreased from 0.88 to 0.76 mmol/L and triglyceride levels from 1.9 to 1.65 mmol/L, respectively. In the subgroup of patients aged >65 years, there was a significant increase in HDL from 1.29 to 1.46 mmol/L.

Conclusion. Long-term combination therapy over 11 months, including α_1 inhibitors in combination with vitamin-like drugs, significantly changed the lipid spectrum. The best outcomes of pharmacotherapy were observed in the male subgroup and in patients aged >65 years.

Keywords: alpha-1-blockers; lipid metabolism; urinary disorders; dyslipidemia

For citation: Danilov VV, Eliseeva EV, Danilov VV, Volnykh IYu, Piskun MM, Danilov VV. Pharmacotherapy with alpha-1 adrenergic blockers and lipid spectrum correction in patients with urinary disorders. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(2):73-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-73-80>. EDN: WBJFAI.

Received: 17.05.2024. **Revision received:** 01.06.2024. **Accepted:** 21.06.2024. **Published:** 25.06.2024.

Введение / Introduction

В настоящее время нарушение липидного обмена является одной из серьёзных проблем, непосредственно относящейся к ряду распространённых заболеваний и состояний. Помимо того, что гиперлипидемия признаётся фактором риска онкологических заболеваний [1], а также заболеваний сердечно-сосудистой системы, также она оказывает весомый вклад и на нарушения гормонального статуса. Всё это приводит не только к нарушению качества жизни, но и к сокращению её продолжительности [2]. Открытие класса лекарственных средств, получивших название «статины», равно как и широкое их внедрение в клиническую практику с 70-х годов прошлого столетия, несомненно положительно сказалось на результатах коррекции липидного спектра у пациентов. Но нельзя не отметить, что окончательно решённой проблеме гиперлипидемии назвать довольно сложно. Известно, что назначение статинов при длительной терапии закономерно приводит не только к рабдомиолизу, но и к нарушению функции печени в сочетании с ферментными нарушениями и т. д. [3].

Цель исследования / The purpose of the study

Оценить эффективность применения α_1 -адреноблокаторов в комбинации с витаминоподобными

препаратами у пациентов с расстройствами мочеиспускания и дислипидемией.

Материалы и методы / Materials and methods

В основу исследования положены результаты терапии группы пациентов из 130 человек в возрасте от 18 до 81 года. Подгруппы были сформированы по половому и возрастному критериям, куда вошли 56 мужчин и 74 женщины, разделённых также на подгруппы до 65 лет и после 65. Лечение длительно — непрерывно от 11 до 18 месяцев проводилось в варианте комбинированной терапии с назначением α_1 -адреноблокаторов (теразозин, доксазозин) в сочетании с витаминоподобными препаратами (левокарнитин, альфа-липоевая кислота, янтарная кислота) в дозировках, согласно официальной инструкции к лекарственному средству. Титрование α_1 -адреноблокаторов в режиме от 1 до 5 мг для теразозина и от 1 до 4 мг для группы доксазозина. Назначение консервативной терапии проводилось в период подготовки пациентов к оперативному лечению в связи с расстройствами мочеиспускания и недержанием мочи.

Из анамнеза было известно, что пациенты из группы наблюдения длительное время находились на терапии, включавшей статины, но при этом эффективность коррекции липидного спектра оказалась крайне низкой.

В работе были задействованы системы табличной оценки клинической симптоматики расстройств мочеиспускания, а также инструментальные, лабораторные и статистические методы (критерий Манна — Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Оценка уровня клинической симптоматики расстройств мочеиспускания в процессе ведения пациентов выполнялась с использованием табличных методов. В частности, были задействованы таблица IPSS и таблица оценки функции мочевого пузыря [4]. Кроме этого, были включены инструментальные методы, а именно урофлоуметрирование и биохимические лабораторные методики определения липидного спектра крови. Изучались уровни общего холестерина и липопротеидов высокой плотности (далее ЛПВП), вместе с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидами очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридами. Для сравнения полученных данных в подгруппах наблюдения до и после лечения, были задействованы и статистические методы, а именно непараметрический критерий Манна — Уитни и расчёт коэффициента ранговой корреляции по Спирмену. Согласно общепринятых в данной области критериев, критически значимый уровень отличия был принят равным 0,05.

Наличие эндокринной патологии, онкологические и гематологические заболевания входили в список критериев исключения. Также не вошли в исследование пациенты с врождённой патологией ЦНС и спинного мозга, равно как и перенёвшие оперативные вмешательства. Группу критериев исключения дополнили беременные и кормящие женщины, пациенты с пси-

хическими заболеваниями. Любые варианты ОНМК, инфаркта миокарда в анамнезе и другие сосудистые нарушения у пациентов дополняли этот список.

В соответствии с положением о проведении научного исследования, дизайн был рассмотрен и одобрен на заседании Междисциплинарного комитета по этике ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Протокол № 10, от 15.06.2020 г.).

Результаты / Results

Учитывая характер метаболических нарушений в группе наблюдения, длительность фармакотерапии оказалась в среднем 16±2 месяцев. При этом, если в подгруппе мужчин составила 16±3 месяцев, то в женской подгруппе несколько больше, в пределах 17±4 месяцев. Вполне закономерно, что в подгруппе пациентов моложе 65 лет длительность терапии составила 11±3 месяцев, тогда как у пациентов старше 65 лет зафиксирована на уровне 20±3 месяца.

Динамика показателей липидного профиля, как результат комбинированной фармакотерапии, наглядно показана в табл. 1–3, а изменения клинической симптоматики расстройств мочеиспускания отражают табл. 4 у женщин и табл. 5 у мужчин.

Картина изменений метаболических нарушений у пациентов группы наблюдения оказалась довольно разнообразной. Биохимические показатели ЛПВП с 1,3 до 1,38 ммоль/л, а также ЛПОНП с 0,88 до 0,72 ммоль/л, достоверно улучшились. Но при этом уровень общего холестерина, также как ЛПНП и триглицериды, остались практически на прежнем уровне.

Таблица 1

Динамика липидного профиля в общей группе наблюдения

Table 1

Dynamics of the lipid profile in the general observation group

Общая группа наблюдения			
Показатель	До терапии	После терапии	Достоверность, P
Холестерин общий, ммоль/л	5,57±0,13	5,61±0,13	0,4
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,04	1,38±0,05	0,02
ЛПНП, ммоль/л	3,67±0,12	3,75±0,13	0,28
ЛПОНП, ммоль/л	0,88±0,1	0,72±0,07	0,02
Триглицериды, ммоль/л	1,79±0,19	1,6±0,13	0,1

В подгруппе наблюдения у мужчин достоверно изменились показатели как ЛПВП, так и ЛПОНП с 1,2 до 1,29 ммоль/л и с 0,79 до 0,65 ммоль/л соот-

ветственно. Но считаем важным отметить, динамика уровней общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов была статистически не значимой (табл. 2).

Таблица 2

Динамика липидного профиля в подгруппе мужчин и женщин

Table 2

Dynamics of the lipid profile in the subgroup of men and women

Подгруппа мужчин			
Показатель	До терапии	После терапии	Достоверность, P
Холестерин общий, ммоль/л	5,38±0,13	5,55±0,17	0,21
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,03	1,29±0,05	0,03
ЛПНП, ммоль/л	3,68±0,14	3,81±0,19	0,25
ЛПОНП, ммоль/л	0,79±0,06	0,65±0,04	0,02
Триглицериды, ммоль/л	1,62±0,1	1,49±0,09	0,1

Подгруппа женщин			
Показатель	До терапии	После терапии	Достоверность, P
Холестерин общий, ммоль/л	5,90±0,28	5,71±0,17	0,22
ЛПВП, ммоль/л	1,51±0,09	1,57±0,1	0,2
ЛПНП, ммоль/л	3,65±0,21	3,64±0,16	0,49
ЛПОНП, ммоль/л	1,1±0,32	0,91±0,2	0,2
Триглицериды, ммоль/л	2,11±0,54	1,84±0,35	0,23

Интересным фактом можно отметить, что у пациентов моложе 65 лет зафиксировано достоверное снижение уровней ЛПОНП с 0,88 до 0,76 ммоль/л и Триглицеридов с 1,9 до 1,65 ммоль/л. Динамика уровня общего холестерина при этом оказалась малозначимой, наряду с ЛПВП и ЛПНП.

Во время проводимого исследования было отмечено достоверное увеличение уровня ЛПВП с 1,29 до 1,46 ммоль/л в подгруппе пациентов старше 65 лет. Но при этом не были отмечены значимые изменения других показателей (табл. 3).

Оценка расстройств мочеиспускания показала, что при проведении консервативной терапии положительная динамика клинической симптоматики в подгруппе женщин, выполненная с использованием таблицы оценки функции мочевого пузыря. При этом улучшилось качество жизни (см. табл. 4).

Суммарный балл по шкале IPSS в подгруппе мужчин достоверно изменился, а вместе с этим изменения затронули и качество жизни, оценённое по шкале QoL (табл. 5).

Таблица 3

Динамика липидного профиля в возрастных подгруппах

Table 3

Dynamics of the lipid profile in age subgroups

Подгруппа младше 65 лет			
Показатель	До терапии	После терапии	Достоверность, P
Холестерин общий, ммоль/л	5,61±0,15	5,57±0,16	0,39
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,06	1,3±0,06	0,49
ЛПНП, ммоль/л	3,71±0,16	3,68±0,16	0,41
ЛПОНП, ммоль/л	0,88±0,11	0,76±0,12	0,03
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,22	1,65±0,23	0,03

Подгруппа старше 65 лет			
Показатель	До терапии	После терапии	Достоверность, P
Холестерин общий, ммоль/л	5,53±0,22	5,65±0,19	0,33
ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,05	1,46±0,08	0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,63±0,17	3,83±0,21	0,22
ЛПОНП, ммоль/л	0,88±0,17	0,69±0,07	0,09
Триглицериды, ммоль/л	1,68±0,32	1,56±0,14	0,32

Таблица 4

Динамика клинической симптоматики в подгруппе женщин

Table 4

Dynamics of clinical symptoms in a subgroup of women

Показатель	До терапии	После терапии	Достоверность, P
Суммарный балл расстройств мочеиспускания (ТОФМПЖ)	17,3±1,4	7,8±1,1	<0,001
Качество жизни, QoL	5,0±1,1	2,4±0,25	<0,001

Таблица 5

Динамика клинической симптоматики в подгруппе мужчин

Table 5

Dynamics of clinical symptoms in a subgroup of men

Показатель	До терапии	После терапии	Достоверность, P
Суммарный балл расстройств мочеиспускания (IPSS)	13,4±2,4	6,9±1,4	0,0028
Качество жизни, QoL	3,3±0,5	2,1±0,3	0,011

Обсуждение / Discussion

Обе фракции, входящие в липидный спектр, а именно ЛПВП и ЛПОНП, положительно изменились. Этот результат фактически отражает биохимический статус в ходе проводимой терапии, что и представлено значениями динамики уровней с 1,3±0,04 до 1,38±0,05 ммоль/л для ЛПВП, с 0,88±0,1 до 0,72±0,07 ммоль/л для ЛПОНП. Важно то, что вышеперечисленные эффекты были отмечены параллельно со снижением дозировок назначения статинов. Данное обстоятельство имеет существенное значение в связи с тем, что ведение пациентов на α₁-адреноблокаторах позволяет рассматривать такой вариант коррекции как альтернативный, при этом достаточно «мягкий и управляемый», но достоверно меняющей обменные процессы, избегая нежелательных эффектов, которые свойственны статинам. В частности, это касается так называемых статин-ассоциированных миопатий и рабдомиолиза.

Представленное исследование в определённом смысле является отражением современного интереса к альтернативным вариантам коррекции липидного спектра. Вместе с этим, нами обнаружены подобные схемы терапии, получившие распространение около 40 лет назад. Появление лекарственных средств группы α₁-адреноблокаторов в арсенале терапевтов вполне ожидаемо привело к публикациям биохимических эффектов назначения. Первоначально акцент терапии делался на гипотензивном компоненте, но анализ механизма действия α₁-адреноблокаторов явно указывал возможность влиять на уровень липидного обмена. Именно поэтому в 80-х и 90-х годах прошлого столетия в поле зрения исследователей оказались положительные изменения гиперлипидемии. Несложно найти целый ряд опубликованных работ, отражающих нормализацию уровней липидного спектра при лечении артериальной гипертензии. К таким эффектам α₁-адреноблокаторов можно отнести увеличение отношения ЛПВП к общему холестерину на величину

10% [5, 6], при этом было отмечено и достоверное снижение артериального давления [7], уменьшение уровня общего холестерина и триглицеридов также в пределах 10–16% [8, 9].

В случае проведения комбинированной фармакотерапии α_1 -адреноблокаторами в сочетании с витаминоподобными препаратами, отмечается нормализация всего липидного спектра, но при этом его динамика меняет свой характер. Существенно то, что такая терапия может проводиться достаточно длительное время, при этом безопасно. Немаловажно и то, что эффективность такой коррекции напрямую связана с длительностью назначения препаратов. Компоненты терапии не меняют сам процесс синтеза липидов, а следовательно, не может быть влияния на гормональный (стероидный) фон.

Анализ полученных данных позволяет сделать ряд важных замечаний, касающихся динамики липидного спектра у подгрупп разного возраста. Нами было установлено, что у пациентов моложе 65 лет уровень общего холестерина снижается, при этом в подгруппе более старшего возраста наоборот зафиксирован небольшой прирост. Нами данный эффект расценён как вполне закономерный, поскольку липидные нарушения напрямую связаны с возрастом и терапия в ряде случаев не может быть эффективной. Мы полагаем, что с возрастом нарушения биохимической регуляции могут носить стойкий характер, а следовательно, не могут быть исправлены предлагаемой терапией. В данном случае имеет место отражение прохождения своего рода «точки невозврата» в работе центральной и периферической нервных систем. Данное состояние может возникать также и при позднем начале терапии. Кроме того, в возрасте в силу разнообразных причин происходит естественная активация симпатoadреналовой системы, а как следствие, возникает повышение тонуса сфинктеров. Это касается не только мочевой системы [10], но и в равной степени ЖКТ. Этот процесс является общим для всех систем и органов, поэтому активация сфинктера желчного протока является вполне предсказуемым эффектом. В этом случае существующий гипертонус, сохраняющийся в течение длительного времени, закономерно должен приводить к «желчной конгестии», что в свою очередь усугубляет гиперлипидемию.

Альфа-1-адреноблокаторы при длительном назначении способствуют уменьшению тонуса гладкой

мускулатуры, что приводит к дилатации протоков. Уменьшение тонуса сфинктеров в свою очередь способствует лучшему пассажу желчи. Добавление витаминов и органических кислот при такой терапии создаётся благоприятный биохимический фон, который, вероятно, и приводит к нормализации липидного спектра.

Считаем важным также отметить, что у пациентов старше 65 лет нами отмечены изменения фракции ЛПВП. Объясняется это тем, что ЛПВП оказывается более лабильной в силу биохимических особенностей обмена. Состояние липидного спектра нашло отражение в динамике ЛПНП, уровень фракции которой поднялся с 3,63 до 3,83 ммоль/л. На фоне терапии можно также отметить небольшое снижение уровня триглицеридов, при небольшом и незначимом приросте ЛПОНП. Весьма вероятно, что при увеличении числа наблюдений весьма вероятно, что эти изменения окажутся достоверными.

Положительная динамика клинической симптоматики расстройств мочеиспускания закономерно оказывается связанной с биохимическими изменениями. Как следствие изменения биохимической среды, в которой работает ЦНС, происходят положительные изменения в функциональном состоянии нижних мочевых путей. Поэтому происходит уменьшение полиакиирии, ноктурии, случаев недержания мочи, в результате улучшается качество жизни пациентов.

Выводы / Conclusions

Комбинированная терапия с назначением α_1 -адреноблокаторов и витаминоподобных препаратов, положительно влияют на показатели липидного спектра при условии длительного лечения, составляющего более 11 месяцев.

Наиболее выраженные изменения липидного спектра отмечены в динамике фракций липопротеидов высокой плотности и липопротеидов очень низкой плотности. С увеличением возраста пациентов эффективность коррекции снижается.

При коррекции метаболических нарушений отмечена положительная динамика расстройств мочеиспускания, эффективность которой подтверждается уменьшением выраженности клинической симптоматики на 49–55% при улучшении качества жизни на 36–52%.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Данилов В. В., Елисеева Е. В. — концепция и дизайн исследования; Данилов В. В., Пискун М. М. — сбор, анализ и интерпретация результатов работы; Данилов В. В., Данилов В. В. — обработка источников литературы; Данилов В. В., Елисеева Е. В., Данилов В. В., Вольных И. Ю., Пискун М. М., Данилов В. В., Тиртышников А. В., Данилов В. В. — написание текста работы; Данилов В. В., Елисеева Е. В., Данилов В. В., Вольных И. Ю., Пискун М. М., Данилов В. В., Тиртышникова А. В., Данилов В. В. — редактирование текста работы.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Данилов Вадим Валериевич — д. м. н., профессор института хирургии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-уролог, Медицинский центр «Патология мочеиспускания», Владивосток, Российская Федерация
ORCID ID: [0000-0001-6119-6439](https://orcid.org/0000-0001-6119-6439)
РИНЦ SPIN-код: 6807-3267

Елисеева Екатерина Валерьевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, проректор ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация
ORCID ID: [0000-0001-6126-1253](https://orcid.org/0000-0001-6126-1253)
РИНЦ SPIN-код: 1332-1667

Данилов Виталий Вадимович — ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-эндокринолог Медицинский центр «Патология мочеиспускания», Владивосток, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: vitaliy.danilov.93@internet.ru
ORCID ID: [0000-0002-7947-2873](https://orcid.org/0000-0002-7947-2873)

Вольных Игорь Юрьевич — к. м. н., доцент института хирургии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий Центром урологии и литотрипсии ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина», Владивосток, Российская Федерация
ORCID ID: [0000-0002-6151-2953](https://orcid.org/0000-0002-6151-2953)

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Zhukova OV — research concept and design; Danilov VV, Piskun MM — collection, analysis and interpretation of work results; Danilov VV, Danilov VV — processing of literature sources; Danilov VV, Eliseeva EV, Danilov VV, Volnykh IYu, Piskun MM, Danilov VV, Tyrtysnikova AV, Danilov VV — writing the text of the work; Danilov VV, Eliseeva EV, Danilov VV, Volnykh IYu, Piskun MM, Danilov VV, Tyrtysnikova AV, Danilov VV — editing the text of the work.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Vitaliy V. Danilov — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Institute of Surgery, Pacific State Medical University; urologist, Medical center "Pathology of urination", Vladivostok, Russian Federation
ORCID ID: [0000-0001-6119-6439](https://orcid.org/0000-0001-6119-6439)
RSCI SPIN-code: 6807-3267

Ekaterina V. Eliseeva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Vice-rector, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation
ORCID ID: [0000-0001-6126-1253](https://orcid.org/0000-0001-6126-1253)
RSCI SPIN-code: 1332-1667

Valery V. Danilov — assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology Pacific State Medical University; endocrinologist, Medical center "Pathology of urination", Vladivostok, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: vitaliy.danilov.93@internet.ru
ORCID ID: [0000-0002-7947-2873](https://orcid.org/0000-0002-7947-2873)

Igor Yu. Volnykh — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Institute of Surgery, Pacific State Medical University; Head of the Center for Urology and Lithotripsy Clinical Hospital RZD-Medicine, Vladivostok, Russian Federation
ORCID ID: [0000-0002-6151-2953](https://orcid.org/0000-0002-6151-2953)

Тыртышникова Анна Владимировна — доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация
ORCID ID: [0000-0002-8947-7803](https://orcid.org/0000-0002-8947-7803)
РИНЦ SPIN-код: 9933–9906

Пискун Мария Максимовна — студент 5-го курса, лечебное дело, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

Данилов Валерий Вадимович — к. м. н., врач-невролог, Медицинский центр «Патология мочеиспускания»; доцент, Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Российская Федерация
ORCID ID: [0000-0003-2320-1406](https://orcid.org/0000-0003-2320-1406)

Anna V. Tyrtyshnikova — Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation
ORCID ID: [0000-0002-8947-7803](https://orcid.org/0000-0002-8947-7803)
RSCI SPIN-code: 9933–9906

Maria M. Piskun — Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Vadim V. Danilov — PhD, Cand. Sci. (Med.), neurologist, Medical center "Pathology of urination"; associate professor Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation
ORCID ID: [0000-0003-2320-1406](https://orcid.org/0000-0003-2320-1406)

Список литературы / References

1. Зайцева Е. Д., Меньшаков Я. Н. Влияние метаболического синдрома на развитие различных видов рака. *Актуальные вопросы онкодерматологии*. 2022;11-13. [Zaitseva ED, Menshakov YaN. The effect of metabolic syndrome on the development of various types of cancer. *Aktual'nye voprosy onkodermatologii*. 2022;11-13. (In Russ.)].
2. Ершова А. И., Аль Раши Д. О., Иванова А. А. и др. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(5):74-81. [Ershova AI, Al Rashi DO, Ivanova AA, et al. Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):74-81. (In Russ.)]. doi: [10.15829/1560-4071-2019-5-74-81](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-74-81).
3. Сумароков А. Б., Чубыкина У. В., Ежов М. В. Рабдомиолиз — редкое осложнение при лечении статинами. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Кардиологический вестник*. 2022;17(1):84-92. [Sumarokov AB, Chubykina UV, Ezhov MV. Rhabdomyolysis is a rare complication of statin therapy. Case report and literature review. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(1):84-92. (In Russ.)]. doi: [10.17116/Cardiobulletin20221701184](https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701184).
4. Нейроурология: в 3 т. / В.В. Данилов, В.В. Данилов. — Владивосток: Клуб Директоров, 2019. — Т. 1. — 280 с. [Neurology: in 3 volumes / V.V. Danilov, V.V. Danilov. — Vladivostok: Club of Directors. 2019. Vol. 1. (In Russ.)]. ISBN 978-5-600-02524-0
5. Torvik D, Madsbu HP. Multicentre 12-week double-blind comparison of doxazosin, prazosin and placebo in patients with mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;21 Suppl 1(Suppl 1):69S-75S. doi: [10.1111/j.1365-2125.1986.tb02856.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1986.tb02856.x).
6. Kirk JK, Konen JC, Shihabi Z, Rocco MV, Summerson JH. Effects of Terazosin on Glycemic Control, Cholesterol, and Microalbuminuria in Patients with Non--Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Hypertension. *Am J Ther*. 1996 Sep;3(9):616-621. doi: [10.1097/00045391-199609000-00003](https://doi.org/10.1097/00045391-199609000-00003).
7. Cubeddu LX, Pool JL, Bloomfield R, et al. Effect of doxazosin monotherapy on blood pressure and plasma lipids in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1988 Apr;1(2):158-67. doi: [10.1093/ajh/1.2.158](https://doi.org/10.1093/ajh/1.2.158).
8. Lardinois CK, Neuman SL. The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med*. 1988 Jun;148(6):1280-8. doi: [10.1001/archinte.1988.00380060044012](https://doi.org/10.1001/archinte.1988.00380060044012).
9. Lehtonen A, Himanen P, Saraste M, et al. Double-blind comparison of the effects of long-term treatment with doxazosin or atenolol on serum lipoproteins. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;21 Suppl 1(Suppl 1):77S-81S. doi: [10.1111/j.1365-2125.1986.tb02857.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1986.tb02857.x).
10. Данилов В. В., Вольных И. Ю., Бахарева О. М., Мухотина А. Г. Расстройства мочеиспускания у женщин различных возрастных групп. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2003;(1):76-77. [Danilov VV, Volnikh IU, Bahareva OM, Muhotina AG. Urination disorders of women of different age groups. *Pacific Medical journal*. 2003;(1):76-77. (In Russ.)].



Организация данных медико-биологических исследований

© Марцинкевич А. Ф.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

Аннотация. В статье обсуждается важность корректной организации данных, необходимой для качественного статистического анализа. Приводятся основные проблемы, возникающие при регистрации результатов исследования из-за разнородности информации и несовершенства стандартных подходов, а также способы их решения и предотвращения. Предлагаются простые принципы формирования базы данных исследования, валидации и обеспечения целостности.

Ключевые слова: организация исследования; управление данными; база данных; валидация

Для цитирования: Марцинкевич А. Ф. Организация данных медико-биологических исследований. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):81–91. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-81-91>. EDN: MCYGYH.

Поступила: 02.04.2024. **В доработанном виде:** 17.04.2024. **Принята к печати:** 04.06.2024. **Опубликована:** 25.06.2024.

Medical and biological research data

© Aliaksandr F. Martsinkevich

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Abstract. This paper discusses the importance of properly organizing data for effective statistical analysis. The main problems that arise when recording research results due to the heterogeneity of information and the imperfections of standard approaches, as well as ways to address and prevent them, are presented. Simple principles for creating a research database, validating, and ensuring its integrity are proposed.

Keywords: study organization; data management; database; validation

For citation: Martsinkevich AF. Medical and biological research data. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(2):81–91. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-81-91>. EDN: MCYGYH.

Received: 02.04.2024. **Revision received:** 17.04.2024. **Accepted:** 04.06.2024. **Published:** 25.06.2024

Введение / Introduction

Проведение исследований является важной частью любого научного изыскания, которое часто сопровождается накоплением большого количества данных, хранящихся на материальных или цифровых носителях. Однако вследствие разнородности поступающей информации конечная форма представления результатов исследования может быть далека от оптимальной, чему способствует оторванность биостатистика от дизайна базы данных, особенно если привлекаются сторонние специалисты.

Вместе с тем, ответственный подход к проведению исследования ещё до его начала снижает вероятность ошибок, упрощает анализ данных и обеспечивает получение качественных и надёжных результатов.

Следование простым принципам, изложенным в настоящей статье, поможет как при формировании базы данных исследования, так и во время проведения статистической обработки.

Извлечение, трансформация, загрузка / Extract, transform, load

Результаты исследования, зафиксированные в электронном или бумажном виде, представляют собой **исходные данные**: выписки из лабораторных журналов или индивидуальные регистрационные карты пациента, микрофотографии гистологических срезов с комментариями специалиста, а иногда и просто пометки в смартфоне.

Исходные данные могут быть разнородны по формату, структуре и способу представления содержания, поэтому их непосредственное использование для анализа невозможно. Если изначально данные регистрируются на бумажных носителях, то они переводятся в электронный вид, в ином случае агрегируются в одном месте, модифицируются и лишь затем могут быть сведены в единообразную **базу данных (БД)** исследования.

Извлечение, трансформация и загрузка консолидированных данных в **БД** может быть описана в рам-

ках ETL-процесса (extract → transform → load). ETL следует по возможности автоматизировать и строго регламентировать, чтобы обеспечить воспроизводимость операций.

Полученная БД будет использоваться для статистического анализа, поэтому при разработке её дизайна необходимо учитывать формат файла, структуру хранимых данных, типы и диапазоны вводимых значений.

Форматы файлов / File formats

Для представления данных в электронном виде, как правило, используются офисные табличные редакторы, хотя могут применяться и системы управления базами данных. Наиболее распространены следующие форматы:

Файлы CSV («comma separated values»), TSV («tab separated values») и аналогичные форматы с текстовым разделителем — наиболее простой и поэтому практически лишённый как преимуществ, так и недостатков формат. Нет необходимости иметь специальную программу для чтения, может быть отредактирован как в *Notepad*, так и в *MS Word* или *Libre Office*. Возможна путаница при чтении без дополнительных настроек, так как разделителем целой и дробной части числа в русскоязычных странах является запятая, которая также выступает в качестве разделителя для CSV по умолчанию.

Файлы XLS/XLSX, ODF — генерируются соответствующими табличными процессорами. Имеют мощные дополнительные возможности обработки, форматирования и представления данных, позволяют сохранять разные наборы данных в одном файле на так называемых «листах», однако вследствие разнообразия существующего программного обеспечения имеется вероятность того, что пользователи с иным офисным пакетом не смогут получить корректный доступ к указанным дополнительным функциям. Кроме того, вследствие автоматического форматирования (которое в случае *MS Excel* невозможно отключить), есть возможность некорректной интерпретации вводимых данных, что для русскоязычного сообщества особенно актуально в плане преобразования чисел в даты. Так как в операционной системе Windows для региона «Россия» в качестве десятичного разделителя используется запятая, в ячейке с установленным по умолчанию форматом «Общий» *MS Excel* превращает значение «10.2» в дату «10. фев». Эта проблема определённым образом касается и англоязычных пользователей, что выливается в весьма курьёзные случаи. Так, в 2020 году Коми-

тет по номенклатуре генов (HGNC) внёс изменения в названия 27 человеческих генов, что было вызвано автоматическим форматированием *MS Excel* — гены «MARCH1» и «SEPT9», например, преобразовывались в даты «1 марта» и «9 сентября». Поэтому исследователю необходимо проявлять внимательность, предварительно выставляя формат данных, либо используя средства проверки данных.

Кроме того, табличные процессоры могут испытывать определённые трудности при работе с большими файлами, количество наблюдений в которых превышает несколько миллионов. Тем не менее, несмотря на указанные проблемы и на то, что *MS Excel* распространяется на коммерческой основе, подавляющее большинство результатов сохраняется именно в этом формате.

Файлы баз данных (*SQLite*, *MySQL*, *MS Access*) — имеют наибольшие возможности в плане корректного хранения и представления результатов, однако, как правило, требуют для создания и использования определённой квалификации.

Удобным может быть приобщение к результатам исследования также **пояснительной записки**, описывающей структуру данных или содержащей иную важную для исследователя информацию, что облегчает возврат к работе спустя некоторое время.

Трансформация данных / Data transformation

Рассматривая структуру двумерных таблиц, можно выделить два формата, которые используются для представления содержимого: длинный и широкий. Широкий формат использует для хранения переменных отдельные колонки (одна колонка соответствует одной переменной), в то время как длинный формат предполагает выделение для переменных и наблюдений как минимум двух столбцов (например, наименование параметра и его значение), сопровождаемых уникальным идентификатором. Впрочем, в некоторых случаях может быть удобно частичное использование обоих способов (рис. 1).

Наибольшую распространённость имеет широкий формат, который используется для представления данных визитов, когда каждый из показателей регистрируется для одного пациента один раз, в то время как длинный может быть полезен, если неизвестно, сколько раз будет необходимо осуществить ввод. Например, при записи сопутствующей терапии рекомендуется отдать предпочтение длинному формату, так как нельзя ожидать, что все пациенты будут принимать одинаковое количество лекарственных препаратов.

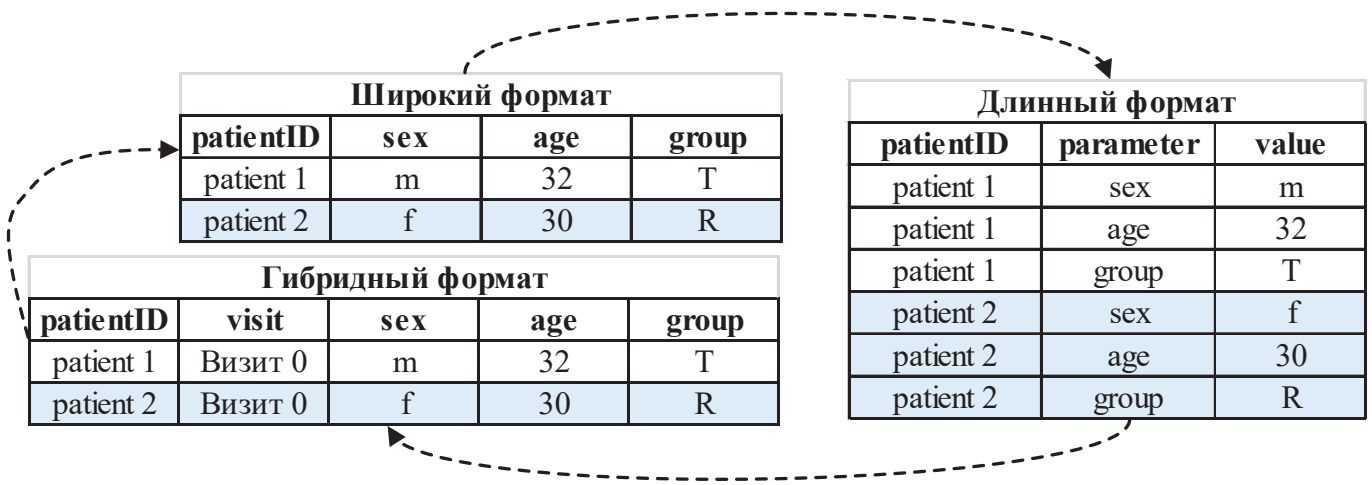


Рис. 1. Представление данных в разных форматах
Fig. 1. Data representation in various formats

Очистка / Tidying

Структурирование данные облегчает их последующую консолидацию (соединение таблиц) и очистку. Под *очисткой* (англ. *tidying*), то есть приведением данных к так называемому «опрятному» виду, подразумевается не столько удаление какой-либо информации, сколько преобразование их к некоторому стандартному состоянию.

Определение «опрятным данным» наиболее полно даёт *Jeff Leek* в работе с одноимённым названием [1]. Так, в наборе (таблице) опрятных данных:

1. Каждому исследуемому параметру (переменной) соответствует свой столбец (колонка).
2. Каждому наблюдению (случаю) соответствует своя строка.
3. Каждому значению соответствует своя ячейка.
4. Каждому исследованию соответствует один набор данных, который может быть однозначно связан с иным набором.

Пункт 4 предполагает введение для каждого из наблюдений уникального идентификатора, посредством которого можно отследить значения параметров, полученных для этого наблюдения в рамках различных исследований. Наглядный пример приведён на рис. 2.

Размещение переменных в столбцах, а наблюдений в строках не является обязательным, но, так как количество наблюдений, как правило, превышает количество изучаемых показателей, проще работать с таблицей, растянутой вертикально, а не горизонтально. Кроме того, в табличном редакторе *MS Excel* существует ограничение на количество столбцов и строк — 16384 и 1048576 соответственно, что в большинстве исследований будет достаточным,

однако в некоторых случаях способно привести к потере данных [2].

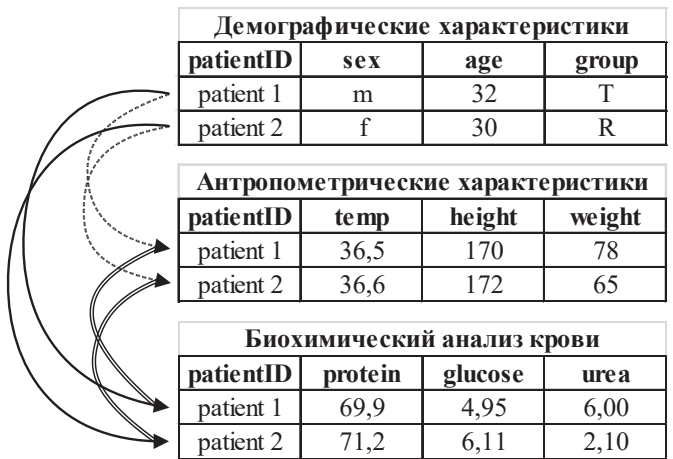


Рис. 2. Графическое представление трёх наборов данных, соответствующих концепции «опрятных» данных
Fig. 2. Graphical representation of three data sets corresponding to the concept of tidy data

В случае использования нескольких наборов данных или одного набора, разделённого на части (файлы), особое внимание следует уделить идентификаторам — в простейшем случае порядковым номерам, однозначно идентифицирующим субъект исследования. Если исследование выполняется одним исполнителем, то создание идентификаторов с единой логикой не представляется сложным, но результаты, как правило, собираются из нескольких источников, каждый из которых для идентификации может использовать свою систему. При регистрации образцов в лаборатории им присваиваются собственные номера, сквозные в рамках учётного журнала, порядковые за отчётный период

и так далее. Следует отметить, что, если исследуемые образцы в рамках одной и той же лаборатории анализируются структурными подразделениями последовательно, в каждом из подразделений могут также применяться разные идентификаторы. Кроме того, некоторые приборы могут пользоваться собственной системой кодирования образцов, основанной на предустановленных принципах и иногда защищённой от изменения во избежание фальсификации и фабрикации данных. При использовании данных от аналогичных структур (например, в случае многоцентровых исследований), идентификаторы клинических баз могут иметь сопоставимую систему кодирования, быть уникальными в пределах собственного центра, но совпадать друг с другом. Хорошей практикой будет фиксация таких промежуточных идентификаторов в отдельном файле, что может помочь в дальнейшем для уточнения данных или в случае проверки надзорными органами. Не требуется упоминать о том, что корректное сопоставление идентификаторов является критически важным при введении результатов в базу данных.

В простейшем случае идентификатором может выступать порядковый номер субъекта исследования, что, как было упомянуто выше, иногда трудно реализуемо или сопряжено со сложностями. Кроме того, иногда удобно кодировать в идентификаторе дополнительную информацию: номер исследовательского центра (идентификатор «2-10» соответствует десятому пациенту, зарегистрированному во второй клинической базе), группу («О-1» или «К-1» могут соответствовать первому пациенту из опытной или контрольной группы соответственно), номер визита пациента к врачу («Д10-2» — визит второго пациента на десятый день исследования), номер истории болезни («С001@0000» — первый пациент контрольной группы, номер истории болезни 0000) и прочее.

При использовании офисных табличных редакторов необходимо избегать некоторых плохих практик организации данных:

1. Объединённые ячейки. Очень часто используемый элемент форматирования, который практически никогда не может быть корректно обработан (объединение является визуальным эффектом, а в действительности значение хранится в первой ячейке).

2. Несколько значений в одной ячейке. Часто совмещение нескольких значений в одной ячейке является особенностями экспериментальных методик (например, определение площади поражения воло-

систой части головы достаточно субъективно и выражается не в конкретном процентном значении, а в интервале (10–20%); некоторые методики количественного определения — экспресс-тесты для определения кетоновых тел, белка или pH мочи — также представляют результат в некотором диапазоне), однако это не отменяет того факта, что подобные данные критически сложно обрабатывать. Совмещения двух показателей (например, пола и возраста — «м40» или «жен30») в одном столбце, безусловно, следует избегать — решением может быть введение двух переменных («пол» и «возраст»).

3. Данные с разными единицами измерения в пределах одного столбца. Рядовая ситуация, при которой масса определяемого соединения может выражаться в микро- или миллиграммах, а время как в секундах, так и в минутах. Также следует отметить, что кодирование некоторых единиц измерения, например, времени как «1 минута 30 секунд» или «01:30», очевидно для человека, но имеет сложности при последующей обработке — разумным решением может быть приведение к виду «1.5» (минут) или «90» (секунд). Следует также помнить, что использование различных единиц измерения в различных наборах данных в рамках одного исследования приводит к дополнительным трудностям — кодирование времени плавания крыс в опыте А в секундах, а в опыте В в минутах может быть логично непосредственно в ходе измерения, но при анализе данных этот момент легко упустить. К сожалению, несмотря на то, что данная проблема может быть достаточно просто решена, последствия присутствия подобных ошибок значительны.

4. Посторонние данные. Настоящий бич офисных табличных редакторов, которые пытаются дать пользователю максимально широкий набор возможностей. Как следствие, в файле с данными могут возникнуть результаты вычисления среднего значения, среднеквадратическое отклонение, результаты применения статистических критериев и прочее. Исследователь должен особенно чётко понимать, что хранение и анализ данных являются созависимыми, но структурно разделёнными процессами, поэтому подобное поведение недопустимо, так как, давая ситуативное удобство для исследователя, сводит к минимуму возможность корректного импорта данных в сторонние программы.

5. Использование цвета в качестве идентификаторов. Действительно, иногда очень удобно использовать выделение цветом для навигации в табличном редакторе и визуального разделения групп или переменных, но это абсолютно неприемлемо как способ

хранения информации — как минимум вследствие того, что при экспорте данных информация о цветовом выделении может быть утеряна.

6. Текстовые комментарии, размещённые в произвольном месте. Табличные процессоры по умолчанию предоставляют много места, лишь часть из которого непосредственно используется для хранения данных. При непреодолимом желании делать какие-либо пометки относительно наблюдений, лучшей практикой будет выделение для этих целей дополнительного столбца (переменной «Примечание»). Вместе с тем, если комментарий касается не столько конкретного наблюдения (строки), сколько всей совокупности результатов, такие пометки следует перенести в пояснительную записку.

7. Пропущенные значения, закодированные произвольным образом. Редкое исследование может похвастаться отсутствием пропусков в данных, что в целом представляет собой штатную ситуацию. Трудности возникают тогда, когда пропущенные данные начинают кодироваться самыми разными способами, будь то пустая строка (отсутствие каких-либо значений) или прочерк, текстовая пометка («НА», «НД», «нет данных», «не доступно») или «0». Нужно чётко понимать: пустая строка и ноль пусть и имеют с точки зрения стороннего наблюдателя одинаковое информационное наполнение, но зачастую не могут быть взаимозаменяемыми — так, например, в случае кодирования результатов биохимического анализа пустая строка отнюдь не всегда означает нулевую концентрацию определяемого вещества, а может предполагать также, что забор крови или само исследование выполнены не были.

8. Опечатки и ошибки. Чаше всего возникают при ручном вводе данных, могут встречаться при наборе фамилий испытуемого, при указании инициалов, а также точек после инициалов. Порой встречаются очень парадоксальные варианты, когда при наборе данных лаборантом вместо цифры «3» была введена буква «З» (на клавиатуре ноутбука оба символа находились на одной клавише). Данная проблема в значительной степени зависит от шрифта и крайне сложно может быть отслежена без строгой типизации переменной. В другом случае при вводе времени забора биологического образца вместо значения «1440» (время в минутах, соответствующее 24 часам) было ошибочно введено «1140» — опечатка обнаружилась постфактум, так как при переводе в часы получалось не выделяющееся целое значение — «19».

9. Разнородное представление идентичных данных. Как правило, отмеченная проблема возникает

в случае исследований, выполняемых несколькими исполнителями, а также работ, растянутых на продолжительный период. Наиболее яркий пример такой ошибки — кодирование пола испытуемых как «женский», «жен» или «ж» в пределах одной переменной. Указанная проблема характерна для биномиальных (дихотомических) типов данных, когда, например, наличие признака может кодироваться единицей, символом плюса, текстовыми пометками «да», «есть» и прочее. Сюда же следует отнести и использование букв различных регистров: «Диабет» и «диабет» несут аналогичную смысловую нагрузку, но при машинной обработке данных будут считаться различными терминами.

10. Дополнительные пробелы и иные неотображаемые символы. Весьма часто к текстовым данным, а иногда и к числовым, примешиваются неотображаемые символы (пробелы, символы табуляции и перевода строки), которые пользователь не может отследить без дополнительных манипуляций. В случае, например, фамилий пациентов, следует понимать, что «Иванов И.И.» и «Иванов И. И.» могут быть внешне неотличимы, но при машинной обработке будут считаться различными. Также зачастую можно встретить двукратный ввод пробела между словами, например, в словосочетаниях:

- «артериальная гипертензия»
- «артериальная гипертензия»

Вручную эта ошибка исправляется кропотливой посимвольной проверкой введённых значений, при использовании средств валидации может быть обнаружена и исправлена автоматически, что, однако, требует наличия указанных средств — как правило, они не входят в стандартную поставку пакета анализа данных и создаются индивидуально под запрос конкретного исследователя.

11. Использование неправильного разделителя для целой и дробной части числа. В русскоязычных странах, как правило, для отделения целой части числа от дробной используется запятая, в то время как в западных странах для этой цели служит точка. Вместе с тем, вследствие невнимательности достаточно просто перепутать разделители и внести в данные дополнительную неразбериху.

12. Хранение данных в заголовках. Встречается при разделении некоторой переменной на интервалы или при кодировании мультиномиальных переменных. Например, исследователь может выделить в заголовки возраст пациента («<20», «21–30», «>30») или полиморфизм генов («С» или «Т»), делая в ячейку пометку при соответствии условию («да/нет» или «+/-»). Технически такие данные нарушают принцип

«опрятности», так как одна переменная «размазывается» по нескольким заголовкам. Решением может быть введение переменной, содержащей возможные значения — например переменной «возраст», которая содержит значения <20», «21–30», «>30» или переменной «полиморфизм» в которой делается соответствующая отметка — «С» или «Т»; фактически же этот приём представляет собой трансформацию из широкого в длинный формат.

13. Именованние заголовков столбцов (переменных). В некоторых программных продуктах даже в настоящее время сохраняются определённые трудности с воспроизведением кириллицы, что может приводить к ошибкам, если данную кодировку использовать в заголовке столбца («пол», «возраст»). Оптимальным является использование латиницы и терминов на английском языке или транслите («sex», «age» или «pol», «vozrast» — справедливости ради следует отметить, что применение транслита пусть и допускается, но в определённой степени порицается). Английский язык не является непреложным условием, но предпочтителен, так как в большинстве слов не содержит символов с диакритическими знаками, которые в случае немецкого (*умляут* ä) или французского (*седиль* ç) языка могут также привести к непредвиденным результатам при именовании заголовков столбцов.

Вследствие непредсказуемого поведения следует также избегать в заголовках использования пробелов и специальных символов — косой черты, вопросительных и восклицательных знаков, символов процента и амперсанда, двоеточия, скобок и прочих. Для визуального разделения слов в заголовке предпочтительно использовать чередование прописных и строчных букв (так называемый *PascalCase* или *camelCase* — «GlucoseBlood» или «glucoseBlood» соответственно), символа нижнего подчеркивания («glucose_blood») или точки («glucose.blood»). Не рекомендуется использовать *kebab-case* (glucose-blood) и *Train-Case* (Glucose-Blood), которые как минимум будут преобразованы к точечной нотации или вызовут ошибку.

Кроме предотвращения ошибок, связанных с импортом, именованние столбцов при осмысленном подходе поможет значительно облегчить последующую обработку данных. Очевидно, что названия должны кратко, но полно отражать значение показателя: столбцы «g1» и «g2» для исследователя могут означать многое, но быть полностью бессмысленными для коллег (а спустя некоторое время и для самого исследователя). Например, «glucose_1h» и «glucose_2h» ненамного длиннее, но нативно под-

сказывают, что показатели могут соответствовать уровням глюкозы спустя 1 и 2 часа от какой-то временной точки. Если существуют несколько источников данных или иных группирующих факторов (различные биологические среды, ткани или точки отсчёта) целесообразно использование более сложных названий, например «blood.glucose», «blood.cholesterol» или «blood.albumin». Обратите внимание, что при таком подходе стоит придерживаться иерархичности: первое место занимает наиболее общая или представляющая наибольший интерес характеристика. Так, если объектом исследования является липидный состав липопротеиновых комплексов крови, то есть в каждом из комплексов (высокой, низкой и очень низкой плотности) происходит определение содержания холестерина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и прочих фосфолипидов, названия показателей могут быть следующие: «HD.CHS», «HD.PCH», «HD.PEA», «LD.CHS», «LD.PCH» и далее. Однако, если объектом исследования является непосредственно содержание холестерина в различных формах, в том числе и общего холестерина, более логично вынести определяемое вещество на первое место: «cholesterol.HD», «cholesterol.LD», «cholesterol.VLD» и «cholesterol.total».

Дубликаты наблюдений (строк). Примитивная ошибка, возникающая при повторном введении данных для субъекта исследования. Без использования идентификаторов выявляется крайне трудно. В случае использования нескольких наборов данных и объединения их по идентификаторам приводит к дублированию строк в итоговой таблице (см. рис. 3).

Во избежание подобных ситуаций возможно введение в этап очистки данных дополнительной процедуры поиска дубликатов или специальных условий соединения таблиц.

Некорректное представление отсутствующих наблюдений (строк). При исследовании динамики показателя во времени он многократно измеряется через некоторые интервалы. Однако по непредсказуемым причинам не все из испытуемых могут посетить врача-исследователя или некоторые из подопытных животных могут в промежутках между исследованиями погибнуть; в таком случае пропущенными данными становится не один из неудавшихся анализов, а вся строка, отвечающая за это наблюдение. Перед исследователем возникает дилемма: оставить отведённую выбывшему субъекту строку без результатов или же удалить её полностью (см. рис. 4).

patientID	sex	age	group
patient 1	m	32	T
patient 2	f	30	R

patientID	temp	height	weight
patient 1	36,5	170	78
patient 1	36,5	170	78
patient 2	36,6	172	65

patientID	sex	age	group	temp	height	weight
patient 1	m	32	T	36,5	170	78
patient 1	m	32	T	36,5	170	78
patient 2	f	30	R	36,6	172	65

Рис. 3. Дублирование наблюдений при объединении двух наборов данных
Fig. 3. Duplicate observations when combining two data sets

patientID	day	protein
patient 1	1	69,9
patient 2	1	71,2
patient 3	1	68,4

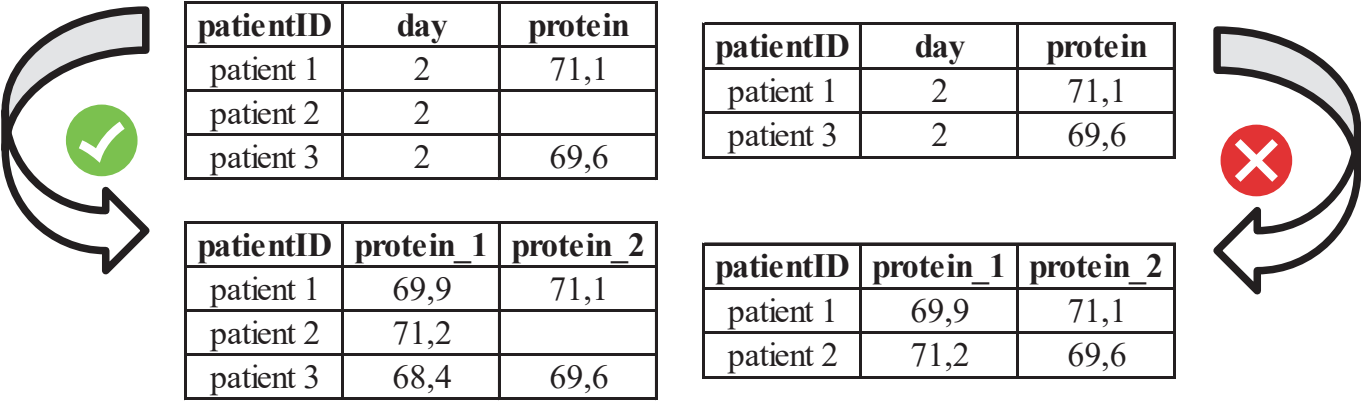


Рис. 4. Обработка отсутствующих наблюдений
Fig. 4. Handling missing observations

Возникшая неоднозначность не является проблемой, но требует отдельного внимания. Если исследователь примет решения не вносить в базу данных пустую строку, соответствующую пропущенному наблюдению, при анализе следует особенно тщательно проверить соответствие идентификаторов наблюдений в различные периоды друг другу — иначе, согласно приведённому на рис. 4 примеру, результатам пациента 2 во второй день будут сопоставлены данные пациента 3, а данные пациента 3, в свою очередь «исчезнут». Как правило, трансформации подобного рода производятся инструментом анализа данных автоматически и широко внедрены, но не будет лишним заранее знать, способно ли ваше программное обеспечение на подобные манипуляции.

Если исследователь введёт в базу данных пустую строку каких-либо дополнительных действий не потребуется, однако в случае большого количества наблюдений (сотни, тысячи и десятки тысяч) навигация по такой базе может быть затруднительной. Универсального совета по разрешению подобных ситуаций не существует, однако следует заметить, что нужно заранее быть готовым к такому развитию событий, когда регистрация отсутствующих наблюдений в виде пустых строк будет невозможна — в случае незапланированных визитов или досрочного завершения исследования вследствие каких-либо причин. Кроме того, умение использовать идентификаторы при соединении данных двух таблиц упростит ситуации, когда одному субъекту соответствует несколько

наблюдений — например при учёте данных анамнеза или регистрации нежелательных явлений.

Использование специализированных средств управления базами данных избавляет от ошибок подобного рода, однако, требует дополнительного обучения для начала работы.

Хорошей практикой является выделение в отдельный текстовый файл **описания процедуры очистки**, чтобы при необходимости спустя некоторое время можно было без особых усилий её повторить или воспроизвести на ином, но имеющем сходную структуру наборе результатов.

Валидация / Validation

Кроме упомянутой выше необходимости приведения базы данных в «опрятный» вид, наиболее распространёнными причинами для очистки данных является небрежность в работе и некорректное или ошибочное применение программного обеспечения, используемого для формирования базы результатов исследования.

Переменные в базе данных могут подвергаться различным проверкам:

- проверка на уникальность (важно для идентификаторов, особенно в исследованиях с повторными измерениями);
- соответствие типа (предотвращает запись текста в числовую переменную);
- корректность кодирования (если было оговорено, что пол кодируется как «муж» и «жен» не допускается введение «м», «мужчина», «жен», «female» и прочее; осуществляется путём сверки со «словарём», который как правило включает до нескольких десятков терминов);
- вхождение в диапазон (результаты лабораторных анализов в подавляющем большинстве должны быть положительны, а, например, температура не может превышать 40–50 °C, таким образом значение 366, полученное вследствие пропуска десятичного разделителя, будет автоматически помечено как ошибочное);
- соответствие формату (важно для дат и времени, но может использоваться и для других строго регламентированных показателей, когда размер «словаря» слишком велик — при кодировании сопутствующей терапии по ATX или заболеваний по MedDRA);
- проверка консистентности (даты последовательных визитов должны быть хронологичны; если стоит пометка о том, что общий анализ крови выполнен — должны быть приведены его результа-

ты; тест на определение беременности не должен быть отмечен как выполненный у биологических мужчин);

- проверка на наличие значения (пропуски в данных могут встречаться, если пациент не явился на визит или образец был утерян, но отсутствие значения глюкозы, при условии, что белок и мочевины известным скорее всего являются ошибкой);
- проверка на длину значения (может использоваться для проверки номера телефона или почтового индекса).

Упомянув проблемы, сопряжённые с использованием офисных табличных редакторов, нельзя не отметить, что многие из них содержат функции, предназначенные для валидации данных и предотвращения ошибок ввода. Например, *MS Excel* позволяет задать проверку данных и ограничить вводимые данные по следующим параметрам:

- целое или действительное число (удобно для предотвращения ввода текстовых данных, а также некорректных десятичных разделителей);
- список (перечень возможных значений устанавливается **заранее** и может быть использован для ввода пола, расы пациента, отнесения к опытной или контрольной группе);
- дата или время (позволяет предотвратить опечатки и описки);
- длина текста (для указания группы или подгруппы ATX);
- пользовательское условие (используется для проверки сложных критериев, определяемых при помощи формул, например, уникальности вводимого значения идентификационного кода пациента — для предотвращения возникновения дубликатов; также можно ограничить ввод даты, предшествующей текущей и прочее).

Кроме того, задаются дополнительные условия: включение или невключение в диапазон, равенство или неравенство указанному значению, что может быть удобно, если результаты методики испытания или сам определяемый параметр имеет некоторый допустимый интервал — например температура тела, удельная плотность мочи или рабочий диапазон прибора.

При попытке же ввода некорректного значения пользователь увидит предупреждение, текст которого также может быть предварительно установлен, и содержать инструкции и пояснения. Существует возможность установки подсказки, отображаемой при наведении на ячейку, в которой могут быть раз-

мещены дополнительные сведения, такие как полное название параметра, единицы измерения или расшифровка закодированных значений. При применении функции проверки данных на уже введенных значениях есть возможность графически выделить ячейки, содержание которых проверку не проходит. К сожалению, следует также отметить, что проверка данных в *MS Excel* работает только при их ручном введении с клавиатуры, в случае вставки из буфера обмена заданные ограничения игнорируются.

Описанный инструмент проверки данных характерен для табличных редакторов, однако, если есть квалифицированные специалисты, то может быть реализован и на других платформах, вплоть до создания отдельных программ (скриптов *R*, *SPSS* и пр.), определяющих валидность данных.

Анализ / Analysis

Корректная БД обеспечивает удобную обработку (экспорт, тестирование статистических гипотез, представление результатов в форме таблиц и графиков), выполняемую специализированным программным обеспечением. Последовательность действий пользователя в ходе анализа данных, или **инструкции анализа данных**, могут быть сохранены в различных форматах, зависящих от инструмента, предпочитаемого исследователем (*Statistica* [3] использует файлы с расширением *.sta, *SPSS* [4] — *.sav, скрипты *R* [5] — *.R и так далее). Полученные результаты фиксируются в структурированной форме в виде **итогового отчёта**, служащего для подготовки научных статей или отчёта о проведении клинического исследования. Написание итогового отчёта является заключительным этапом процедуры анализа данных.

**Блок-схема организации данных /
Data organization flow chart**

Таким образом общая схема извлечения, трансформации, выгрузки, анализа и интерпретации данных в исследовании может быть представлена следующим образом (рис. 5).

Виртуальное рабочее пространство исследователя представлено следующими компонентами:

1. Исходные данные (нативные файлы специализированного оборудования, а также файлы, подготовленные сотрудниками лаборатории, копии и выписки из журналов). Формат исходных данных практически не зависит от исследователя и должен отвечать единственному требованию: возможности извлечения результатов. Отдельно хотелось бы

отметить, что для надёжности не будет лишним сфотографировать лист лабораторного журнала или распечатки данных прибора и в электронном виде приобщить к исходным данным.

2. Пояснительная записка к данным (описание исходных данных и способа соотнесения исходных данных посредством идентификаторов, имени файла и прочее; описание переменных, включая единицы измерения; описание цели исследования; описание дизайна исследования) в текстовом формате doc/odt/txt.
3. Описание трансформации исходных данных в БД (процедура очистки данных) в текстовом формате doc/odt/txt.
4. База данных исследования (соответствует структуре опрятных данных и, как правило, подготавливается непосредственно исследователем). Рабочий набор данных не всегда существует в виде отдельного файла — вполне возможна ситуация, когда исследователь программно выполняет процедуры консолидации и очистки исходных данных, а БД формируется прямо в оперативной памяти компьютера.
5. Инструкции анализа данных (генерируются специализированным программным обеспечением, имеют различные форматы, зависят от используемого инструмента). Могут быть как достаточно примитивными, осуществляющими воспроизведение ранее выполненных расчётов и манипуляций, так и сложными, обеспечивающими генерирование итогового отчёта с заданным форматированием, автоматическое обновление результатов при добавлении новых данных и прочее.
6. Итоговый отчёт (создаётся исследователем вручную или автоматически при наличии соответствующих шаблонов) — текстовый документ, отражающий в удобной для восприятия форме основные результаты исследования: описательную

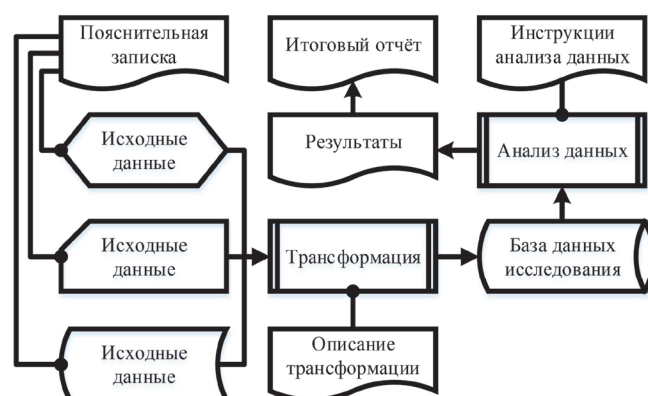


Рис. 5. Блок-схема жизненного цикла данных
Fig. 5. Flow chart of data life cycle

статистику, протестированные гипотезы, модели, прогнозы. Так как практически всегда использует достаточно сложное форматирование, сохраняется в текстовом формате word/odt.

Целостность данных / Data integrity

После создания итогового отчёта работа исследователя не завершается, так как все полученные данные и созданные документы должны быть помещены в архив и зарезервированы. Более того, хорошей практикой будет постоянное резервное копирование всей информации, касающейся исследования на всём его протяжении.

Рекомендации по целостности данных были сформулированы в 2016 году FDA [6], впоследствии дополнены EMA [7] и описываются 10 принципами, закодированными в акрониме ALCOA++, согласно которым данные должны быть:

- А — *attributable* (соотносимые) — любая запись может быть соотнесена с уполномоченным лицом, её сделавшим;
- L — *legible* (читаемые) — записи на бумажных носителях должны быть хорошо читаемы, а сжатие, шифрование или кодирование электронных данных обратимым;
- С — *contemporaneous* (своевременные) — регистрация данных производится непосредственно после их получения, по возможности указывается также время и дата записи;
- О — *original* (оригинальные) — первичные документы сохраняются, а регистрация данных происходит в документах с заранее определёнными шаблонами;
- А — *accurate* (точные) — записи полностью идентичны полученным значениям, а электронные данные — бумажным носителям;
- + С — *complete* (полные) — записи не должны удаляться или модифицироваться безвозвратно, все изменения фиксируются;
- + С — *consistent* (постоянные) — данные регистрируются последовательно в хронологическом порядке и имеют отметку о времени события;
- + E — *enduring* (долговечные) — должно быть обеспечено резервное копирование и архивация данных, по возможности как локальное, так и облачное;
- + А — *available* (доступные) — данные должны не просто надёжно храниться, но и быть всегда доступны для обзора и проверки;
- + T — *traceable* (отслеживаемые) — источник данных и их изменений должны фиксироваться (например, в виде метаданных).

Системы контроля версий / Version control systems

Без специализированного программного обеспечения для управления данными принципы ALCOA++ достаточно сложно реализовать, а следование им может принести больше проблем, чем преимуществ. В качестве компромиссного решения можно использовать системы управления версиями — программы, позволяющие фиксировать и отслеживать изменения, происходящие с данными, будь то текстовые документы, электронные таблицы или изображения.

Наиболее распространён в настоящее время *Git* [8], который имеет открытый исходный код, бесплатен и представлен на различных операционных системах. *Git* отслеживает заданную директорию в файловой системе персонального компьютера и при редактировании содержащихся в ней документов фиксирует информацию о произошедших изменениях так, чтобы спустя некоторое время была возможность вернуться к сохранённым версиям. *Git* поддерживает «ветвление» версий, когда, предположим, исследователь кардинальным образом перерабатывает отчёт, сохраняя его параллельно исходному варианту, а не заменяя. Оценив результат, пользователь может объединить ветви, либо же удалить ненужные.

Немаловажно, что изменения на локальном компьютере могут быть синхронизированы с удалённым сервером в Интернет и распространены среди иных авторизованных пользователей. Существует большое количество сервисов, предоставляющих как частные, так и публичные сервера для этих целей, также возможно использование и собственного сервера. Работа посредством *Git* позволяет получить доступ к свежей версии данных из любой точки мира как непосредственно самому исследователю, так любому из его коллег или статистику. Кроме того, хранение копий в нескольких местах создаёт дополнительную страховку на случай утери документов, что может произойти абсолютно случайным образом и вне зависимости от желания исследователя (поломка компьютера, повреждение данных вредоносными программами, кража устройства).

В завершение хотелось бы привести поговорку: «*garbage in, garbage out*» (мусор на входе, мусор на выходе), которая подразумевает, что невозможно получить качественный результат при использовании некачественных данных. Применение описанных выше подходов значительно снизит вероятность ошибок и обеспечит быстрый и комфортный анализ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Марцинкевич Александр Францевич — к. б. н., доцент, кафедры общей и клинической биохимии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

Автор, ответственный за переписку

e-mail: argentum32@gmail.com

РИНЦ SPIN-код: 5472–8541

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author declares no conflict of interest.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Aliaksandr F. Martsinkevich — PhD, Cand. Sci. (Biol.), associate professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Corresponding author

e-mail: argentum32@gmail.com

RSCI SPIN-code: 5472–8541

Список литературы / References

1. Wickham H. Tidy Data. J. Stat. Soft. [Internet]. 2014 Sep. 12 [cited 2024 Apr. 2];59(10):1-23. Available from: <https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v059i10>.
2. Covid: how Excel may have caused loss of 16,000 test results in England. Доступно по: <https://www.theguardian.com/politics/2020/oct/05/how-excel-may-have-caused-loss-of-16000-covid-tests-in-england>. Ссылка активна на 23.03.2024.
3. STATISTICA: Data Mining, анализ данных, контроль качества, прогнозирование, обучение, консалтинг. Доступно по: <http://statsoft.ru>. Ссылка активна на 23.03.2024.
4. SPSS Statistics | IBM. Доступно по: <https://www.ibm.com/products/spss-statistics>. Ссылка активна на 23.03.2024.
5. R: The R Project for Statistical Computing. Доступно по: <https://www.r-project.org>. Ссылка активна на 23.03.2024.
6. Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry. Доступно по: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Data-Integrity-and-Compliance-With-Current-Good-Manufacturing-Practice-Guidance-for-Industry.pdf>. Ссылка активна на 23.03.2024.
7. Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials. Доступно по: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-computerised-systems-and-electronic-data-clinical-trials_en.pdf. Ссылка активна на 23.03.2024.
8. Git. Доступно по: <https://git-scm.com>. Ссылка активна на 23.03.2024.



Оценка эффективности Программы обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами по результатам социологического опроса врачей

© Елисеева Е. В., Манеева Е. С., Переломова О. В., Тыртышникова А. В., Савицкая Д. В.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Российская Федерация

Аннотация. Мнение врачей об эффективности Программы обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами (Программы ОНЛП) является ведущим компонентом обратной связи, осуществляемой с целью создания представления о деятельности льготного сегмента.

Цель. На основании проведения социологического опроса врачей, участвующих в назначении лечения пациентам-льготополучателям, разработать рекомендации по повышению эффективности фармакотерапии в Программе ОНЛП.

Материалы и методы. Проведён социологический опрос 104 врачей амбулаторных медицинских организаций (МО) (поликлиник) г. Владивостока и Приморского края, задействованных в льготном лекарственном обеспечении (ЛЛО). В исследовании применялись методы дескриптивной статистики.

Результаты. С помощью разработанной нами анкеты осуществлена оценка количественных показателей в зависимости от ответов опрошенных специалистов и предложены рекомендации по повышению эффективности фармакотерапии в Программе ОНЛП.

Выводы. Социологический опрос врачей, участвующих в назначении фармакотерапии пациентам в Программе ОНЛП, выполненный с применением анкетирования, является высокоинформативным методом, позволяющим содержательно изучить основные проблемы ЛЛО и предложить рекомендации по повышению эффективности фармакотерапии в Программе ОНЛП.

Ключевые слова: Программа обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами; ОНЛП; льготное лекарственное обеспечение; социологический опрос; метод анкетирования; рациональное использование лекарственных средств

Для цитирования: Елисеева Е. В., Манеева Е. С., Переломова О. В., Тыртышникова А. В., Савицкая Д. В. Оценка эффективности Программы обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами по результатам социологического опроса врачей. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):92–104. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-92-104>. EDN: FRZWVB.

Поступила: 08.05.2024. В доработанном виде: 22.05.2024. Принята к печати: 25.05.2024. Опубликовано: 25.06.2024.

Evaluation of the effectiveness of the Program for Providing Certain Categories of Citizens with Necessary Medicines based on a sociological survey of physicians' opinions

© Ekaterina V. Eliseeva, Elena S. Maneeva, Oksana V. Perelomova, Anna V. Tyrtysnikova, Dinna V. Savitskaya
Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. The opinions of physicians regarding the effectiveness of the Program for Providing Certain Categories of Citizens with Necessary Medicines (Program) are the leading component of feedback conducted to create an idea of the activities of the benefit segment.

Objectives. Based on a sociological survey of physicians involved in prescribing treatment to beneficiary patients, recommendations for increasing the effectiveness of pharmacotherapy included in the program.

Materials and methods. Based on a sociological survey of physicians involved in prescribing treatment to beneficiary patients, recommendations for increasing the effectiveness of pharmacotherapy included in the program.

Results. The questionnaire was developed and assessed quantitative indicators based on the answers of the surveyed specialists, and recommendations for increasing the effectiveness of pharmacotherapy in the Program.

Conclusions. A sociological survey of physicians involved in prescribing pharmacotherapy to patients in the Program, conducted using a Questionnaire, is a highly informative method that makes it possible to meaningfully study the main problems of Preferential Medicinal Providing and offer recommendations for increasing the effectiveness of pharmacotherapy in the Program.

Keywords: Program for Providing Certain Categories of Citizens with the Necessary Medicines; Preferential Medicinal Providing; sociological survey; survey method; rational use of drugs

For citation: Eliseeva EV, Maneeva ES, Perelomova OV, Tyrtysnikova AV, Savitskaya DV. Evaluation of the effectiveness of the Program for Providing Certain Categories of Citizens with Necessary Medicines based on a sociological survey of physicians' opinions. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(2):92-104. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-92-104>. EDN: FRZWVB.

Received: 08.05.2024. Revision received: 22.05.2024. Accepted: 25.05.2024. Published: 25.06.2024.

Введение / Introduction

Программа обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами (Программа ОНЛП) является важнейшим государственным институтом, направленным на поддержку пациентов, страдающих социально значимыми заболеваниями с хроническим течением, имеющих право на бесплатное получение медикаментозной помощи [1–3].

За период существования льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) созданы его законодательная, нормативно-правовая база и организационные основы, сформированы регистры пациентов, а также врачей, имеющих право выписки рецептов льготным категориям граждан. Современному врачу придаётся ключевая роль в назначении и выписывании лекарственных препаратов (ЛП), мониторинге эффективности и безопасности лечения, коррекции режимов терапии [3, 4].

Одним из основных векторов, определяющих качество оказания медицинской помощи, в том числе в ЛЛО, является рациональное использование лекарственных средств (РИЛС). Фармакотерапия — важнейшая часть лечебного процесса, занимающая более 95% от всего объёма мероприятий. Качество фармакотерапии напрямую влияет на исход и прогноз заболевания [5, 6].

Основными условиями РИЛС Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает назначение лекарственных препаратов (ЛП) пациентам в соответствии с клинической необходимостью; в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям; на протяжении адекватного периода времени; с оптимальными затратами для пациента и общества [5].

Особую значимость приобретает нерациональное использование лекарств, среди главных составляющих которого, — назначения с нарушениями инструкции по применению лекарственного препарата («off-label» терапия); врачебные ошибки; по-

липрагмазия; назначение ЛП с неблагоприятными лекарственными взаимодействиями; ненадлежащее исполнение принципов фармаконадзора; нерациональность структуры ЛП, приобретаемых для лекарственного обеспечения медицинской организации (МО) и государственных программ; наличие на фармацевтическом рынке низкокачественных и фальсифицированных препаратов; негативное воздействие лекарственных веществ, их прекурсоров и метаболитов на экологическую среду [6–9].

Неоценимо значение личности врача в создании и поддержании комплаентности пациентов, в том числе в льготном сегменте. Качество медикаментозной и немедикаментозной терапии, а зачастую и прогноз болезни зависят от взаимодействия в диаде «врач-пациент» и целесообразности назначения ЛП. Например, в последние годы отмечается рост числа комбинированных ЛП, поскольку они обладают рядом преимуществ перед монокомпонентными препаратами, — эффективностью, ускоренным наступлением лечебного действия, высокой степенью безопасности и переносимости; повышенным уровнем ожидаемой комплаентности пациентов при приёме препаратов, содержащих фиксированные комбинации ЛП, что объясняется низкими дозами компонентов, входящих в их состав, и упрощением режимов лечения в связи со снижением количества таблеток и кратности приёма [10–12].

В связи ростом коморбидности и полипрагмазии у пациентов в ЛЛО высокую актуальность приобретает необходимость создания алгоритмов рациональной фармакотерапии, предназначенных для врачей, организаторов здравоохранения, включая главных внештатных специалистов по определённым медицинским специальностям. Повышению качества лечения способствует создание систем информационной поддержки фармакотерапии. Все перечисленные выше вопросы требуют от врача углублённых знаний в области клинической фармакологии, доказательной медицины и рациональной фармакотерапии [13–16].

В связи с этим было бы интересным изучить основные аспекты деятельности врачей, участвующих в работе ЛЛО, и разработать рекомендации, повышающие эффективность Программы ОНЛП. Исследования, посвящённые данной проблематике, в доступных нам литературных источниках отсутствуют, что послужило мотивацией проведения этой научной работы.

Цель / Goal

На основе проведения социологического опроса врачей, участвующих в назначении лечения пациентам-льготополучателям, разработать рекомендации по повышению эффективности фармакотерапии в Программе ОНЛП.

Задачи / Objectives

Оценить, какие нормативно-правовые документы, современные базы медицинских публикаций и электронные ресурсы используют в своей деятельности врачи, участвующие в Программе ОНЛП.

Определить актуальные вопросы фармакотерапии для врачей, участвующих в Программе ОНЛП.

Предложить рекомендации, направленные на повышение эффективности фармакотерапии в Программе ОНЛП.

Материалы и методы / Materials and methods

Исследование проводилось в период с 2019 по 2023 гг. В социологическом опросе на основе метода анкетирования участвовали 104 врача амбулаторных МО (поликлиник) г. Владивостока и Приморского края, участвующих в ЛЛО.

Это исследование является продолжением диссертационной работы, выполненной на кафедре общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ). Проведение исследования одобрено Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ (протокол №3 от 20.11.2017 г.). При анкетировании соблюдался принцип конфиденциальности. Персональные данные респондентов не раскрывались, идентификация МО не проводилась.

Одна специальность зарегистрирована у 94 врачей (90,4%), две и более специальности — у 10 врачей (9,6%).

Распределение показало: специальность «Терапия» была у 62 (59,6%), «Организация здравоохранения и общественное здоровье» — у 12 (11,5%), «Эндокринология» — у 6 (5,8%), «Неврология» — у 4 (3,8%), «Пульмонология» — у 3 (2,9%), «Кардиология» — у 3 (2,9%), «Офтальмология» — у 3 (2,9%), «Гастроэн-



Рис. 1. Распределение специальностей у анкетлируемых врачей (абсолютные величины)
Fig. 1. Distribution of specialties among surveyed physician's (absolute values)

терология» — у 1 (1,0%) врачей. Сочетание «Терапия», «Организация здравоохранения и общественное здо- ровье» отмечено у 3 (2,9%); «Терапия», «Клиническая фармакология» — 2 (1,9%); «Онкология», «Клиниче- ская фармакология», «Гериатрия» — у 1 (1,0%); «Га- строэнтерология», «Клиническая фармакология» — у 1 (1,0%); «Организация здравоохранения и обще- ственное здоровье», «Акушерство и гинекология» — у 1 (1,0%); «Терапия», «Ревматология» — у 1 (1,0%); «Общая врачебная практика — семейная медици- на» — у 1 (1,0%) специалистов (см. рис. 1).

Стаж работы находился в пределах от 1 до 51 года ($26,23 \pm 14.03$, где $M \pm SD$, M — среднее арифмети- ческое, SD — стандартное отклонение) (рис. 2).

Квалификационная категория имела у 39 вра- чей: высшая — у 30 (29%), первая — у 8 (8%), вто- рая — у 1 (1%). Отсутствовала категория у 65 (62%) врачей (см. рис. 3).

С целью проведения социологического опроса разработана авторская анкета, включающая 13 раз- вёрнутых вопросов, характеризующих следующие направления ЛЛО:

- врачебная специальность;
- стаж работы;
- квалификационная категория;
- нормативно-правовые документы, являющиеся основополагающими при назначении ЛП в Про- грамме ОНЛП;
- международные и российские базы медицин- ских публикаций для поиска доказательной ин- формации;
- меры, направленные на повышение качества ле- карственного обеспечения, включая льготный сегмент, проводимые в МО;

- мнение врача о рациональности лекарственного обеспечения в льготном сегменте;
- наиболее актуальные вопросы фармакотерапии, включая ЛЛО:
 - рациональный выбор ЛП,
 - оценка эффективности фармакотерапии,
 - полипрагмазия,
 - назначение ЛП по незарегистрированным показаниям («off-label» терапия),
 - комбинирование ЛП,
 - фармакотерапия у особых категорий паци- ентов (беременные, дети, пожилые, коморбид- ные пациенты),
 - антибактериальная терапия,
 - безопасность фармакотерапии;
- наличие действующей должности врача клиниче- ского фармаколога в МО;
- назначение ЛП, эффективность которых не до- казана в рандомизированных клинических ис- следованиях (РКИ) в отношении «твёрдых» ко- нечных точек (увеличение продолжительности жизни, снижение числа фатальных жизнеугро- жающих осложнений);
- мнение врача о необходимости назначения выше- перечисленных ЛП;
- меры по повышению комплаентности у пациен- тов льготных категорий, которые, на взгляд врача, являются эффективными:
 - предоставление пациентам в доступной форме достоверной информации о современ- ных ЛП и рациональной фармакотерапии,
 - разработка и обсуждение плана фармако- терапии совместно с пациентом,

Гистограмма распределения по стажу работы (число лет)

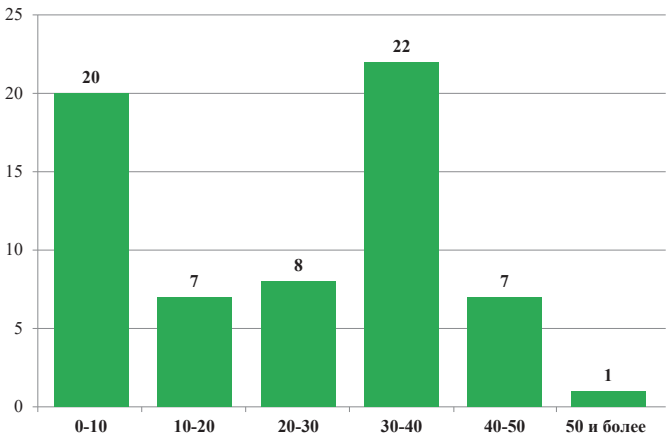


Рис. 2. Распределение по стажу работы у анкетированных врачей (число лет)

Fig. 2. Distribution by length of service among surveyed physician's (number of years)

Квалификационная категория

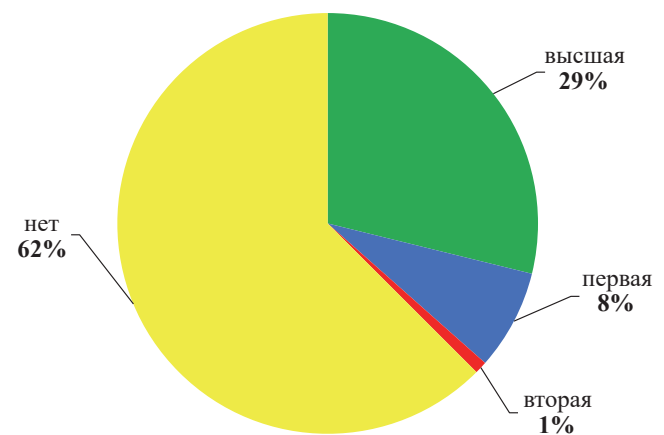


Рис. 3. Распределение по квалификационным категориям у анкетированных врачей

Fig. 3. Distribution by qualification categories of the surveyed physician's

- проведение мониторинга эффективности и безопасности фармакотерапии,
- применение немедикаментозных методов лечения,
- подходы по совершенствованию качества ЛЛО, которые может предложить врач.

В исследовании применялись методы дескриптивной статистики с обработкой эмпирических данных социологического опроса. Проведено последовательное изложение количественной и качественной информации, полученной в результате анкетирования. Количественные и качественные характеристики представлены посредством описания основных показателей в абсолютных и относительных величинах и в виде графических изображений. Обработка результатов осуществлялась на базе программы электронных таблиц Microsoft Office.

Нормативно-правовые документы, являющиеся основополагающими при назначении ЛП в Программе ОНЛП / Regulatory documents that are fundamental when prescribing medicines in the Program for Providing Certain Categories of Citizens with Necessary Medicines

Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (последняя редакция) [17] и Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (с изменениями и дополнениями) [18] используют 97 (93,3%) врачей.

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) от 24.11.2021 г. № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учёта и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учёта и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов» (действует с 01.03.2022 г.) [19] (ранее — Приказ МЗ РФ от 14.01.2019 г. № 4н от «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учёта и хранения» (редакция от 11.12.2019 г.)) [20] применяют 99 (95,2%) опрошенных.

К современной редакции Распоряжения Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 г. № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необ-

ходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [21] обращаются 94 (90,4%) специалистов.

Клинические рекомендации МЗ РФ (Рубрикатор клинических рекомендаций) [22] используют в своей деятельности 96 (92,3%) врачей.

Международные и российские базы медицинских публикаций и электронные ресурсы для поиска доказательной информации / International and Russian databases of medical publications and electronic resources for searching evidence-based information

Из 104 врачей-участников исследования — 38 (36,5%) обращаются к поисковой системе PubMed (Medline) [23], 23 (22,1%) — к библиотеке Cochrane [24], 13 (12,5%) — к поисковой платформе Web of Science [25], 12 (11,5%) — к базе данных Scopus [26], 46 (44,2%) — к ресурсам Федеральной электронной медицинской библиотеки (ФЭМБ) [27], 39 (37,5%) — к источникам Научной электронной библиотеки eLIBRARY. RU [28], 87 (83,7%) — к Электронной библиотечной системе «Консультант врача» [29], 68 (65,4%) — к официальному сайту МЗ РФ [30], и 20 (19,2%) — к официальным сайтам МЗ РФ и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзора) [30, 31] (см. рис. 4).

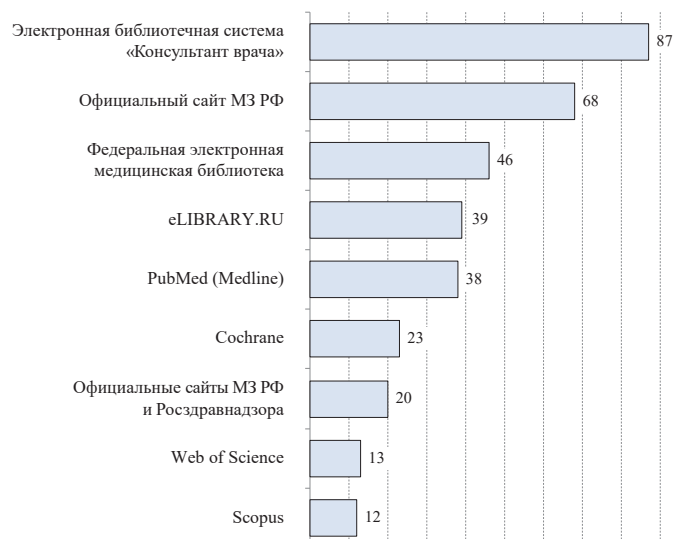


Рис. 4. Распределение по используемым базам медицинских публикаций у анкетированных врачей (абсолютные величины)

Fig. 4. Distribution by used databases of medical publications among surveyed physician's (absolute values)

Меры, направленные на повышение качества лекарственного обеспечения, включая ЛЛО, проводимые в МО / Measures aimed at improving the quality of medicinal provision, including the Preferential Medicinal Providing, carried out in medical organizations

Оценка использования лекарственных средств проводится в 55 (52,9%) МО, в которых работают опрашиваемые врачи, не проводится — в 14 (13,5%) МО. Затруднились с ответами 35 (33,6%) специалистов.

Фармакоэкономический анализ осуществляется в 35 (33,6%) МО, отсутствует — в 16 (15,4%) МО. Затруднились с ответами 53 (51,0%) врачей.

На вопрос о ведении ABC/VEN-анализа в МО положительно ответили — 25 (24,1%), отрицательно — 23 (22,1%) участников. Затруднения с ответом — у 56 (53,8%) респондентов.

О фармаконадзоре в своих МО осведомлены — 78 (75,0%), не осведомлены — 15 (14,4%), затрудняются ответить 11 (10,6%) врачей.

Мнение врачей о рациональности лекарственного обеспечения в ЛЛО / Physician's opinions on the rationality of Preferential Medicinal Providing

Считают, что ЛЛО осуществляется рационально — 7 (6,7%), нерационально — 3 (2,9%), не в полной мере — 94 (90,4%) респондентов.

При проведении детализации причин нерациональности лекарственного обеспечения льготного сегмента для 3 анкет установлено, что на первом месте — 2 (66,7%) случаев находится низкий норматив финансирования ЛП, на втором, — 1 (33,3%) — низкий норматив финансирования ЛП и приобретение неоригинальных дешёвых ЛП с низкой эффективностью.

Изучение ответов «не в полной мере» для 94 анкет показало:

- **На первом месте** — 37 (39,4%) анкет находятся низкий норматив финансирования ЛП и ограниченный перечень льготных ЛП.
- **Второе место** — 16 (17,0%) анкет заняли низкий норматив финансирования ЛП, отсутствие ЛП в аптеке на момент необходимости в них, постановка льготных рецептов на отсроченное обслуживание, отказ пациентов от получения ЛП в пользу денежной компенсации.
- **Третье место** — 12 (12,7%) анкет: низкий норматив финансирования ЛП.
- **Четвёртое место** — 10 (10,6%) анкет: низкий норматив финансирования ЛП, отсутствие ЛП в ап-

теке на момент необходимости в них, постановка льготных рецептов на отсроченное обслуживание, отказ пациентов от получения ЛП в пользу денежной компенсации, приобретение неоригинальных дешёвых ЛП с низкой эффективностью.

- **На пятом месте** — 5 (5,3%) анкет: низкий норматив финансирования ЛП, приобретение неоригинальных дешёвых ЛП с низкой эффективностью.
- **На шестом месте** — 4 (4,3%) анкет: отсутствие ЛП в аптеке на момент необходимости в них, постановка льготных рецептов на отсроченное обслуживание.
- **На седьмом месте** — 3 (3,2%) анкет: низкий норматив финансирования ЛП, отсутствие возможности коррекции заявки в течение года на приобретение ЛП для вновь добавившихся пациентов-льготополучателей.
- **Восьмое место** разделили две комбинации ответов: 2 (2,1%) анкет — низкий норматив финансирования ЛП, несоответствие сроков внесения пациентов в реестр (ежемесячно) и возможности получения льготных ЛП (1 раз в год), и 2 (2,1%) анкет — низкий норматив финансирования ЛП, отказ пациента от получения ЛП в пользу денежной компенсации.
- **На девятом месте** — 1 (1,1%) анкет: низкий норматив финансирования ЛП, низкие нормативы на приобретение препаратов инсулина; 1 (1,1%) анкет — отсутствие ЛП в аптеке на момент необходимости в них, ограниченный перечень льготных ЛП; 1 (1,1%) анкет — отсутствие ЛП в аптеке на момент необходимости в них.

Мнение врачей о наиболее актуальных вопросах фармакотерапии в ЛЛО / Physician's opinions on the most current issues of pharmacotherapy in Preferential Medicinal Providing

Важность рационального выбора ЛП признают 98 (94,2%), не признают — 5 (4,8%) врачей. Затруднился с ответом только 1 (1,0%) респондент.

Оценка эффективности фармакотерапии в приоритете у 95 (91,3%) опрошенных. Отрицательно ответили 8 (7,7%) врачей. Затруднился ответить только 1 (1,0%) специалист.

Считают полипрагмазию актуальным вопросом фармакотерапии — 83 (79,8%), не считают — 20 (19,2%) врачей. Затруднился с ответом только 1 (1,0%) участник опроса.

Назначение ЛП по незарегистрированным показаниям («off-label» терапия) расценивают как зна-

чимую проблему — 73 (70,2%), не расценивают — 29 (27,9%) участников опроса. Затрудняются с ответом 2 (1,9%) врачей.

Комбинирование ЛП заслуживает внимание — у 94 (90,4%), не заслуживает — у 10 (9,6%) специалистов.

Придерживаются мнения о важности фармакотерапия у особых категорий пациентов (беременные, дети, пожилые, коморбидные пациенты) — 89 (85,6%), не придерживаются — 14 (13,4%), затрудняются ответить — 1 (1,0%) респондентов.

Положительно ответили на вопрос о высокой актуальности антибактериальной терапии — 87 (83,7%), отрицательно — 17 (16,3%) врачей.

Безопасность фармакотерапии относят к значимым проблемам лекарственного обеспечения 96 (92,3%) респондентов, не относят — 8 (7,7%).

Распределение мнения врачей о наиболее актуальных вопросах фармакотерапии в ЛЛО представлено на рис. 5.

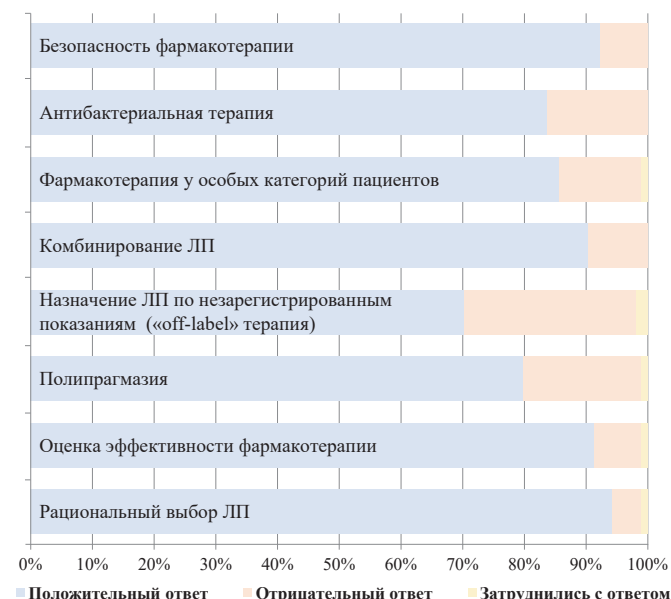


Рис. 5. Распределение мнения врачей о наиболее актуальных вопросах фармакотерапии в ЛЛО

Fig. 5. Distribution of physician's opinions on the most current issues of pharmacotherapy in Preferential Medicinal Providing

Наличие должности врача клинического фармаколога в медицинских организациях / Availability of current position of clinical pharmacologist in a medical organizations

О действующей должности врача клинического фармаколога заявили 50 (48,1%) из 104 опрошенных, остальные 54 (51,9%) — ответили об отсутствии этого специалиста (см. рис. 6).

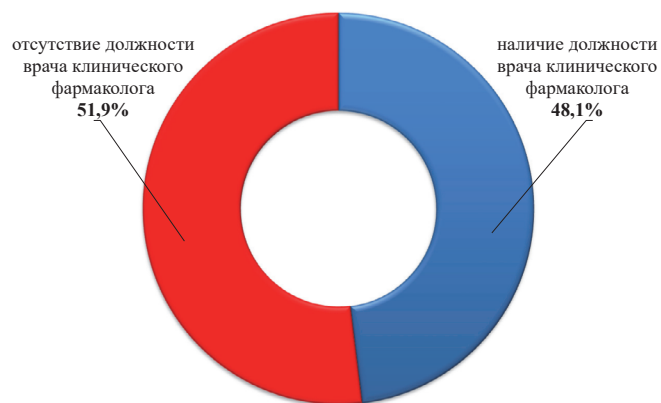


Рис. 6. Распределение по наличию должности врача клинического фармаколога в медицинской организации

Fig. 6. Distribution by availability position of clinical pharmacologist in medical organizations

Назначение ЛП, эффективность которых не доказана результатами РКИ в отношении «твёрдых» конечных точек / Prescription of drugs whose effectiveness has not been proven by randomized clinical trials in relation to «hard» endpoints

Одной из значимых проблем современной фармакотерапии является наличие в ограничительных лекарственных перечнях препаратов, эффективность действия которых доказана исключительно в отношении «суррогатных» конечных точек РКИ, — прямых (биологические маркеры), и опосредованных (клинические эффекты). Влияние на «твёрдые» конечные точки, выражающееся в увеличении продолжительности жизни и снижении числа фатальных жизнеугрожающих осложнений, для таких ЛП не доказана. Кроме того, эти препараты не всегда обладают управляемой и предсказуемой безопасностью и гарантированным отсутствием отдалённых последствий. Зачастую данные лекарства обладают высокой стоимостью.

Исследование применения ЛП, обладающих перечисленными характеристиками, при анкетировании показало, что в Программе ОНЛП на первом месте по частоте выписывания находится препарат пищеварительных ферментов — панкреатин — 70 (67,3%) назначений, на втором — комбинированный гепатопротектор с мембраностабилизирующим и противовирусным действием, состоящий из эссенциальных фосфолипидов и глицирризиновой кислоты, — 65 (62,5%) назначений, на третьем — гепатопротекторное средство, обладающее детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами, — адеметионин — 53 (51,0%) назначений, на четвертом — метаболическое средство — тиоктовая кисло-

та — 37 (35,6%) назначений, на пятом — ноотропный препарат, оказывающий органоспецифическое мультимодальное действие на головной мозг, — церебролизин — 14 (13,5%) назначений (см. рис. 7).

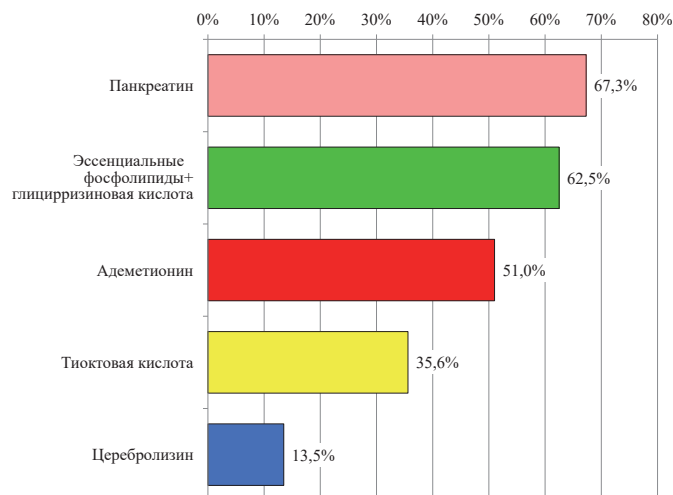


Рис. 7. Частота назначений ЛП, эффективность которых не доказана результатами РКИ в отношении «твёрдых» конечных точек

Fig. 7. Frequency of prescription of medicines whose effectiveness has not been proven by randomized clinical trials in relation to «hard» endpoints

Считают, что назначение вышеуказанных препаратов является необходимым 81 (77,9%) врачей, придерживаются противоположного мнения — 22 (21,1%), затрудняются ответить 1 (1,0%) опрошенных.

Меры по повышению комплаентности пациентов льготных категорий, которые, на взгляд врача, являются эффективными / Measures to increase the compliance of patients in preferential categories, which, in the physician's opinion, are effective

Признают высокую значимость предоставления пациентам в доступной форме достоверной информации о современных ЛП и рациональной фармакотерапии 103 (99,0%) из 104 анкетированных. 1 (1,0%) респондент ответил отрицательно.

За разработку и обсуждение плана фармакотерапии совместно с пациентом выступают 102 (98,1%) из 104 врачей, отрицают эту меру 2 (1,9%) врача.

Выбрали важность проведения мониторинга эффективности и безопасности фармакотерапии 99 (95,2%) из 104 опрошенных, не выбрали — 3 (2,9%), затруднились с ответом — 2 (1,9%).

Считают необходимым использование немедикаментозных методов лечения 98 (94,2%) из 104 участников. Не учитывают этот подход 6 (5,8%) специалистов.

Подходы по совершенствованию ЛЛО, которые предложили врачи / Approaches to improving medical treatment in Preferential Medicinal Providing suggested by physician's

Все мероприятия, предлагаемые врачами-участниками исследования, по частоте заняли семь мест.

- **На первом месте** — увеличение норматива финансирования ЛП и расширение перечня ЛП для ЛЛО — 43 (41,3%) анкет.
- **На втором** — увеличение норматива финансирования ЛП — 13 (12,5%) анкет.
- **На третьем** — увеличение норматива финансирования ЛП и своевременное обеспечение пациентов лекарственными препаратами — 11 (10,6%) анкет.
- **На четвёртом** — увеличение норматива финансирования ЛП, своевременное обеспечение пациентов лекарственными препаратами и приобретение оригинальных ЛП — 9 (9,6%) анкет.
- **Пятое место** разделили: своевременное обеспечение пациентов лекарственными препаратами — 5 (4,8%) анкет; увеличение норматива финансирования ЛП, предоставление возможности коррекции заявки в течение года на приобретение ЛП для вновь добавившихся пациентов-льготополучателей — 5 (4,8%) анкет; увеличение норматива финансирования ЛП, приобретение оригинальных ЛП — 5 (4,8%) анкет.
- **На шестом месте** — включение в заявку для ЛЛО оригинальных, эффективных, качественных, дорогостоящих ЛП, использующихся только для базисной терапии, отказ от замены лекарственного обеспечения пациента денежной компенсацией (запрет «монетизации льготы»), предоставление бесплатного лекарственного обеспечения пациентам, не имеющим статуса льготополучателей, увеличение норматива финансирования ЛП — 2 (1,9%) анкет.
- **Седьмое место** было распределено между несколькими позициями: увеличение норматива финансирования ЛП и обеспечение современными безопасными лекарственными препаратами — 1 (1,0%) анкет; увеличение норматива финансирования ЛП и установление отдельных нормативов на приобретение инсулинов — 1 (1,0%) анкет; расширение перечня ЛП для ЛЛО и своевременное обеспечение пациентов лекарственными препаратами — 1 (1,0%) анкет; включение в заявку для ЛЛО оригинальных, эффективных, качественных, дорогостоящих ЛП, использующихся только для базисной терапии, отказ от замены лекарственного обеспечения пациента денежной компенса-

- цией (запрет «монетизации льготы»), предоставление бесплатного лекарственного обеспечения пациентам, не имеющим статуса льготополучателей, увеличение норматива финансирования ЛП, исключение полипрагмазии — 1 (1,0%) анкет.
- Отсутствовали предложения в 7 (6,7%) анкетах.

Обсуждение / Discussion

Проведённое исследование показало, что социологический опрос на основе анкетирования врачей является высокоинформативным методом, позволяющим получить представление о ситуации, сложившейся в ЛЛО, основных проблемах и подходах к совершенствованию льготного сегмента.

Положительным моментом оказалась высокая частота использования Федеральных законов Российской Федерации и Клинических рекомендаций, утверждённых МЗ РФ, врачами, участвующими в назначении ЛП пациентам, получающим фармакотерапию по Программе ОНЛП: от 92,3 до 95,2% специалистов применяют в своей работе указанные документы.

К международным базам медицинских публикаций для поиска доказательной информации обращаются от 11,5 до 36,5% опрошенных, к российским базам и электронным ресурсам — от 19,2 до 83,7%. Это является недостаточным для получения знаний в области доказательной медицины и рациональной фармакотерапии.

Среди мер по повышению качества ЛЛО в МО на первом месте находится фармаконадзор — осведомлены 75,0%, на втором — оценка использования лекарственных средств — 52,9%, на третьем — фармакоэкономический анализ — 33,6% анкетированных. Наиболее редко осуществляется ABC/VEN-анализ — положительно ответили только 24,1% анкетированных.

При изучении мнения о качестве лекарственного обеспечения обращает на себя внимание: только 6,7% врачей считают, что ЛЛО является рациональным. В основе нерациональности — комплекс причин, включающий:

- низкий норматив финансирования ЛП;
- ограниченный перечень льготных ЛП;
- отсутствие ЛП в аптеке на момент необходимости в них;
- постановка льготных рецептов на отсроченное обслуживание;
- отказ пациентов от получения ЛП в пользу денежной компенсации;
- приобретение неоригинальных дешёвых ЛП с низкой эффективностью;

- несоответствие сроков внесения пациентов в реестр (ежемесячно) и возможности получения льготных ЛП (1 раз в год);
- отсутствие возможности коррекции заявки в течение года на приобретение ЛП для вновь добавившихся пациентов-льготополучателей;
- низкие нормативы на приобретение препаратов инсулина.

Представляет интерес высокий уровень понимания анкетированными врачами наиболее актуальных проблем фармакотерапии в ЛЛО, что, вероятнее всего, связано с достаточными знаниями клинической фармакологии. Так, необходимость рационального выбора ЛП признают 94,2%, значимость оценки эффективности фармакотерапии — 91,3% опрошенных. Серьёзность ситуации с полипрагмазией и назначение ЛП по незарегистрированным показаниям («off-label» терапия) осознают 79,8 и 70,2% врачей, соответственно. Отдают должное вопросам комбинирования ЛП 90,4% респондентов. Разделяют точку зрения о важности фармакотерапии у особых категорий пациентов (беременные, дети, пожилые, коморбидные пациенты) 85,6% участников исследования. Антибактериальная терапия актуальна для 83,7% опрошиваемых. Безопасность фармакотерапии интесует 92,3% врачей.

О недостаточной обеспеченности врачами клиническими фармакологами свидетельствуют показатели: менее половины всех респондентов — 48,1% заявили о действующей должности данного специалиста в своих МО.

При изучении позиции врачей в отношении назначения ЛП эффективность действия которых доказана исключительно в отношении «суррогатных» конечных точек РКИ удалось установить, что в Программе ОНЛП первое место занимает панкреатин — 67,3%, второе — комбинированный препарат эссенциальные фосфолипиды + глицирризиновая кислота — 62,5%, третье — адеметионин — 51,0%, четвёртое — тиоктовая кислота — 35,6%, пятое — церебролизин — 13,5% назначений. При этом 77,9% участников считают использование указанных препаратов необходимым, что является фактором, оказывающим отрицательное влияние на рациональность фармакотерапии в льготном сегменте.

Исследование мер по повышению комплаентности пациентов показало высокую заинтересованность врачей к улучшению приверженности к лечению. Это подтверждается высокими показателями:

- 99,0% анкетированных врачей указали на необходимость предоставления пациентам в доступной

форме достоверной информации о современных ЛП и рациональной фармакотерапии;

- 98,1% — одобряют разработку и обсуждение плана терапии совместно с пациентом;
- 95,2% — указали на важность проведения мониторинга эффективности и безопасности лечения;
- 94,2% — положительно отзывались о немедикаментозных методах лечения.

Ценными явились предложенные врачами подходы по совершенствованию ЛЛО. Первые места заняли увеличение норматива финансирования ЛП, расширение перечня ЛП для ЛЛО и своевременное обеспечение пациентов лекарственными препаратами. Далее следовали другие рекомендации: приобретение оригинальных ЛП; предоставление возможности коррекции заявки в течение года на приобретение ЛП для вновь добавившихся пациентов-льготополучателей; включение в заявку для ЛЛО оригинальных, эффективных, качественных, дорогостоящих ЛП, использующихся только для базисной терапии; отказ от замены лекарственного обеспечения пациента денежной компенсацией (запрет «монетизации льготы»); обеспечение современными безопасными лекарственными препаратами; предоставление бесплатного лекарственного обеспечения пациентам, не имеющим статуса льготополучателей; установление отдельных нормативов на приобретение инсулинов; исключение полипрагмазии.

Нами предлагаются рекомендации по повышению эффективности фармакотерапии в Программе ОНЛП, которые могут быть использованы в деятельности профессионалов, — врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, специалистов в области лекарственных закупок.

С целью совершенствования навыков и умений в отношении ЛЛО и Программы ОНЛП при обучении специалистов с высшим медицинским образованием в рамках непрерывного медицинского образования (НМО) рекомендовано создание дополнительной профессиональной программы «Вопросы льготного лекарственного обеспечения» с участием кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ. В программу включаются модули: «Законодательные, нормативно-правовые и организационные основы льготного лекарственного обеспечения в Российской Федерации», «Значение клинко-экономических исследований в повышении эффективности фармакотерапии в льготном лекарственном обеспечении», «Инновационные подходы к повышению эффективности ЛЛО». В программе необходимо уделить внимание актуальным аспек-

там льготного сегмента: законодательным, нормативно-правовым и организационным основам ЛЛО в Российской Федерации; клинко-экономическим исследованиям в повышении эффективности Программы ОНЛП; анализу распределения лекарственных препаратов по степени затратности и жизненной необходимости использования лекарственных препаратов (ABC/VEN-анализ); представить исследование состояния импортозамещения в Программе ОНЛП. Обязательными образовательными элементами должны стать анализ комплаентности пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП и инструменты повышения эффективности Программы ОНЛП.

Для использования в учебном процессе при подготовке обучающихся по основной профессиональной образовательной программе высшего образования — программе ординатуры по специальности «Клиническая фармакология» рекомендована публикация кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ учебного пособия «Вопросы льготного лекарственного обеспечения».

Целесообразным является публикация кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ монографии для широкого круга специалистов «Клинко-экономическое обоснование повышения эффективности Программы обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами».

Для проведения оценки эффективности фармакотерапии у пациентов, получающих лечение в амбулаторных условиях по Программе ОНЛП, на основе комплекса показателей, определяемых методом социологического опроса с применением анкетирования врачей, представляется актуальной регистрация ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ Базы данных «Оценка эффективности Программы обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами по результатам социологического опроса врачей» в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент).

Выводы / Conclusions

- Социологический опрос врачей, участвующих в назначении фармакотерапии пациентам в Программе ОНЛП, выполненный с применением анкетирования, является высокоинформативным методом, позволяющим содержательно изучить основные проблемы ЛЛО.
- В исследовании установлено, что мотивация врачей в отношении приобретения профессио-

нальных компетенций в области ЛЛО, фармакотерапии и повышении комплаентности пациентов из числа льготных категорий граждан является высокой. Однако имеются затруднения в отдельных вопросах: недостаточное использование международных и российских баз медицинских публикаций; частое назначение ЛП, эффективность которых не доказана результатами РКИ в отношении «твёрдых» конечных точек.

- Существенное значение имеет нечастое использование в МО мер, направленных на повышение качества лекарственного обеспечения, включая льготный сегмент и нерациональное использование ЛП.

- Принципиальное значение имеют предложенные врачами подходы по совершенствованию ЛЛО, главные из которых содержат увеличение норматива финансирования ЛП, расширение перечня ЛП для ЛЛО и своевременное обеспечение пациентов лекарственными препаратами.
- С целью повышения эффективности фармакотерапии в Программе ОНЛП, связанного с уровнем профессиональных компетенций в области ЛЛО, рекомендовано создание дополнительных профессиональных программ в рамках НМО, публикация учебных пособий, монографий, регистрация баз данных по результатам анкетирования врачей, а также развитие службы клинической фармакологии в МО.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Елисеева Е. В.* — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; *Манеева Е. С.* — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи; *Переломова О. В.* — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи; *Тыртышников А. В.* — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи; *Савицкая Д. В.* — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Елисеева Екатерина Валерьевна — д. м. н., проф., зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Российская Федерация

e-mail: yeliseeff23@gmail.com

ORCID ID: [0000-0001-6126-1253](https://orcid.org/0000-0001-6126-1253)

РИНЦ SPIN-код: 1332-1667

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Eliseeva EV* — development of the model, analysis and interpretation of results, editing, final approval of the manuscript; *Maneeva ES* — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, design of the article; *Perelomova OV* — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, design of the article; *Tyrtysnikova AV* — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, design of the article; *Savitskaya DV* — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, design of the article.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina V. Eliseeva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russian Federation

e-mail: yeliseeff23@gmail.com

ORCID ID: [0000-0001-6126-1253](https://orcid.org/0000-0001-6126-1253)

RSCI SPIN-code: 1332-1667

Манеева Елена Сергеевна — д. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Российская Федерация
e-mail: alena_nice_angel@mail.ru
Автор, ответственный за переписку
ORCID ID: [0000-0002-2582-0705](https://orcid.org/0000-0002-2582-0705)
РИНЦ SPIN-код: 7346–3385

Переломова Оксана Валерьевна — старший преподаватель Института фундаментальных основ и информационных технологий в медицине ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Российская Федерация
e-mail: operelomova@mail.ru
ORCID ID: [0000-0002-9227-1929](https://orcid.org/0000-0002-9227-1929)
РИНЦ SPIN-код: 5555–4138

Тыртышникова Анна Владимировна — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Российская Федерация
e-mail: annafarm2000@mail.ru
ORCID ID: [0000-0002-8947-7803](https://orcid.org/0000-0002-8947-7803)
РИНЦ SPIN-код: 9933–9906

Савицкая Динна Владимировна — Патентовед ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Российская Федерация
e-mail: patent@tgmu.ru
ORCID ID: [0000-003-0269-5291](https://orcid.org/0000-003-0269-5291)
РИНЦ SPIN-код: 8928–6822

Elena S. Maneeva — Dr. Sci (Med.), Associated Professor of Department of General and Clinical Pharmacology, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: alena_nice_angel@mail.ru
ORCID ID: [0000-0002-2582-0705](https://orcid.org/0000-0002-2582-0705)
RSCI SPIN-code: 7346–3385

Oksana V. Perelomova — Senior Lecturer, Institute of Fundamental Foundations and Information Technologies in Medicine, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russian Federation
e-mail: operelomova@mail.ru
ORCID ID: [0000-0002-9227-1929](https://orcid.org/0000-0002-9227-1929)
RSCI SPIN-code: 5555–4138

Anna V. Tyrtysnikova — Ph. D. of Medical Sciences, Associated Professor of Department of General and Clinical Pharmacology, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russian Federation
e-mail: annafarm2000@mail.ru
ORCID ID: [0000-0002-8947-7803](https://orcid.org/0000-0002-8947-7803)
RSCI SPIN-code: 9933–9906

Dinna V. Savitskaya — Patent Scientist, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russian Federation
e-mail: patent@tgmu.ru
ORCID ID: [0000-003-0269-5291](https://orcid.org/0000-003-0269-5291)
RSCI SPIN-code: 8928–6822

Список литературы / References

1. Тельнова Е.А. Эксперимент, опередивший время: о московском эксперименте по изменению (упорядочению) оплаты за лекарственные средства, отпущенные по льготным рецептам. *Ремедиум*. 2019;(10):70-75. [Telnova EA. Experiment ahead of time: about the Moscow experiment on preferential drug provision. *Remedium*. 2019;(10):70-75. (In Russ).]. doi: 10.21518/1561-5936-2019-10-70-75.
2. Тельнова Е.А., Загоруйченко А.А. О государственном регулировании на российском фармацевтическом рынке и проблемах лекарственного обеспечения. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2020;(3):11-20. [Telnova EA, Zagoruychenko AA. About state regulation in the Russian pharmaceutical market and problems of drug supply. *Modern organization of drug supply*. 2020;(3):11-20. (In Russ).]. doi: 10.30809/solo.3.2020.2.
3. Тельнова Е.А., Белова А.В., Загоруйченко А.А. Результаты исследования удовлетворенности населения о доступности и качестве системы лекарственного обеспечения в России. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2021;4(8):5-12. [Telnova EA, Belova AV, Zagoruychenko AA. Results of the study of public satisfaction about the availability and quality of the drug supply system in Russia. *Modern organization of drug supply*. 2021;4(8):5-12. (In Russ).]. doi: 10.30809/solo.4.2021.1.
4. Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.02.2013 г. № 66 (с изменениями и дополнениями). [On approval of the Strategy for the provision of medicines to the population of the Russian Federation for the period until 2025 and its implementation plan: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 13, 2013. No. 66 (with changes and additions). (In Russ).]. <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?from=333596-13&req=doc&rnd=bFrqpQ&base=LAW&n=392145#NF3PJ1UJHyIEBVhB> (accessed Feb. 18, 2024).
5. The pursuit of responsible use of medicines: sharing and learning from country experiences: technical report prepared for the Ministers summit on the benefits of responsible use of medicines: setting policies for better and cost-effective health care / World Health Organization. — WHO reference number: WHO/EMP/MAR/2012.3. — Geneva, 2012. — 78 p. [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-MAR-2012.3> (accessed Jan. 18, 2024).
6. Намазова-Баранова Л.С., Зеленкова И.В., Губанова С.Г. и др. Нерациональная фармакотерапия как одна из причин врачебных ошибок. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(1):31-37. [Namazova-Baranova LS, Zelenkova IV, Gubanov SG et al. Irrational Drug Therapy as One

- of the Reasons of Medical Errors. *Pediatric pharmacology*. 2021;18(1): 31-37. (In Russ.). doi: [10.15690/pf.v18i1.2234](https://doi.org/10.15690/pf.v18i1.2234).
7. Цыганкова О.В., Батлук Т.И., Латынцева Л.Д. и др. Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):130-134. [Tsygankova OV, Batluk TI, Latyntseva LD et al. Legal and Medical Aspects of Off-Label Medication Use. Point of View. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):130-134. (In Russ.).] doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134.
 8. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Гусева Е.С. и др. Фальсифицированные лекарственные средства и борьба с ними в Российской Федерации. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2020;18(1):63-70. [Pozhilova EV, Novikov VE, Guseva ES et al. Counterfeit medicines and combating in the Russian Federation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(1):63-70. (In Russ.).] doi: 10.17816/RCF18163-70.
 9. Gautam V, Sahni YP, Kumar Jain et al. Ecopharmacovigilance: An environment safety issue. *Pharma Innovation Journal*. 2018; 7(5): 234-239.
 10. Организационные решения по повышению доступности первичной медико-санитарной помощи взрослому населению: методические рекомендации / под ред. В. И. Стародубова. — М.: ФГБУ «ЦНИИО-ИЗ» Минздрава России, 2023. — 57 с. [Organizatsionny'e resheniya po pov'nyu' sheniyu dostupnosti pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshhi v zroslomu naseleniyu: metodicheskire rekomendatsii; ed. by VI Starodubov. M.: FGBU «CNIIIOIZ» Minzdrava Rossii, 2023. — 57 p. (In Russ.).]
 11. Глезер М.Г., Полярная Н.Г., Фомина Т.А. и др. Оценка качества и доступности медицинской помощи. пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты социологического исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3534. [Glezer MG, Polyarnaya NG, Fomina TA et al. Quality and availability of health care for patients with cardiovascular diseases. Results of sociological research. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3534. (In Russ.).] doi:10.15829/1728-8800-2023-3534.
 12. Государственный реестр лекарственных средств: официальное издание Министерства здравоохранения Российской Федерации. <http://cr.rosminzdrav.ru/> [State Register of Medicines: official publication of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.).] <https://grls.rosminzdrav.ru/>.
 13. Саталкина Т.С., Бродская Т.А., Гельцер Б.И. Артериальная гипертензия и противоопухолевая лекарственная терапия: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:5-10. [Satalkina TS, Brodskaya TA, Geltser BI. Arterial hypertension and anticancer drug therapy: pathophysiological relationship and clinical significance. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:5-10. (In Russ.).] doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-5-10.
 14. Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России 2022–2023 гг.: неотложные меры в условиях особого положения в экономике и социальной сфере. Проблемы и предложения. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2022;8(2):22-47. [Ulumbekova GE Healthcare in Russia 2022–2023: urgent measures in the context of a special situation in the economy and social sphere. Problems and suggestions. *ORGZDRAV: news, opinions, training. VSHOUZ Bulletin*. 2022;8(2):22-47. (In Russ.).] doi: [10.33029/2411-8621-2022-8-2-4-21](https://doi.org/10.33029/2411-8621-2022-8-2-4-21).
 15. Вербицкая Е.В., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С. Доказательная медицина: новое в поиске доказательств. *Качественная клиническая практика*. 2023;(3):15-28. [Verbitskaya EV, Belousov DYU, Kolbin AS. Evidence-based medicine: new in the search for evidence. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(3):15-28. (In Russ.).] doi: 10.37489/2588-0519-2023-3-15-28.
 16. Качественная клиническая практика и основы доказательной медицины. Методологические основы клинического исследования: учебное пособие для системы высшего и дополнительного профессионального образования врачей в 2-х томах. Том 1 / О. М. Драпкина, С. Ю. Марцевич, М. Г. Бубнова и др. — М.: Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ), 2023. — 212 с. [High-quality clinical practice and the basics of evidence-based medicine. Methodological foundations of clinical research: a textbook for the system of higher and additional professional education of physician's in 2 volumes. Volume 1 / Drapkina OM, Martsevich SYu, Bubnova MG et al. — M.: Russian Society for the Prevention of Non-Infectious Diseases, 2023. — 212 p. (In Russ.).]
 17. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (последняя редакция) [Federal Law «On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation» dated November 21, 2011 No. 323-FZ (latest edition). (In Russ.).] https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (accessed Feb. 18, 2024).
 18. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (последняя редакция). [Federal Law «On the Circulation of Medicines» dated April 12, 2010 No. 61-FZ (as amended and supplemented). (In Russ.).] https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (accessed Feb. 18, 2024).
 19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.11.2021 г. № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учёта и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учёта и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов» (действует с 01.03.2022 г.). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 24, 2021 No. 1094n «On approval of the Procedure for prescribing medicines, forms of prescription forms for medicines, the Procedure for issuing these forms, their recording and storage, forms of prescription forms containing the prescription of narcotic drugs or psychotropic substances, the Procedure for their production, distribution, registration, accounting and storage, as well as the Rules for the preparation of prescription forms, including in the form of electronic documents» (valid from 03/01/2022). (In Russ.).] https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_401865/ (accessed Feb. 18, 2024).
 20. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.01.2019 г. № 4н от «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учёта и хранения» (редакция от 11.12.2019 г.) Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated January 14, 2019 No. 4n «On approval of the procedure for prescribing medicines, forms of prescription forms for medicines, the procedure for completing these forms, their recording and storage» (as amended on December 11, 2019). (In Russ.).] https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321140/ (accessed Feb. 18, 2024).
 21. Распоряжения Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 г. № 2406-р (редакция от 09.06.2023 г.) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Order of the Government of the Russian Federation dated October 12, 2019 No. 2406-r (edition dated 06.09.2023) «On approval of the list of vital and essential drugs, as well as lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs necessary for the provision of medical care». (In Russ.).] https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (accessed Feb. 15, 2024).
 22. Рубрикатор клинических рекомендаций. [Rubricator of clinical recommendations]. (In Russ.). [Online]. Available: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>.
 23. National Center Biotechnology Information (NCBI): database: Genes & Expression; Genetics & Medicine; Genomes & Maps. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
 24. Cochrane: Trusted evidence. Informed decisions. Better health. [Online]. Available: <https://www.cochrane.org/>.
 25. Web of Science: Clarivate. [Online]. Available: <https://clarivate.com/cis/solutions/web-of-science/>.
 26. Scopus. [Online]. Available: <https://www.scencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/scopus>.
 27. Федеральная электронная медицинская библиотека. [Federal Electronic Medical Library. (In Russ.).] [Online]. Available: <https://femb.ru/>.
 28. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU. [Scientific electronic library eLIBRARY.RU. (In Russ.).] <https://elibrary.ru/>.
 29. Электронная библиотечная система «Консультант врача». [Electronic library system «Physician's Consultant». (In Russ.).] [Online]. Available: <https://www.rosmedlib.ru/>.
 30. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.).] <https://minzdrav.gov.ru/>.
 31. Росздравнадзор: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. [Roszdravnadzor: Federal Service for Surveillance in Healthcare. (In Russ.).] [Online]. Available: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>.



Фармацевтическая помощь пациентам с головными болями: утверждения фармацевтов и аптечная практика

© Решетько О. В., Гришин А. И.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России,
Саратов, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. По данным Всемирной организации здравоохранения, головные боли (ГБ) являются одним из самых распространённых симптомов заболеваний нервной системы. Фармацевты играют важную роль в общении с такими пациентами, а также в рациональном направлении самолечения.

Цель. Используя методологию анкетирования и симулирования пациента, а также сравнивая результаты этих исследований, оценить качество фармацевтической помощи пациентам с цефалгиями.

Материал и методы. Проведено анонимное анкетирование среди 153 фармацевтов. Одновременно трое разных обученных симулированных пациентов (СП), якобы страдающих ГБ, посетили 101 аптеку. Результаты фиксировались визуально и на диктофон. Также был проанализирован коммерческий сегмент российского фармацевтического рынка анальгетиков.

Результаты. Группа M01 обеспечивает 5%, группа N02 обеспечивает около 3% продаж в розничном сегменте российского фармацевтического рынка. Лидеры продаж в подгруппах — МНН Ибупрофен, МНН Парацетамол + Напроксен + Кофеин + Дротаверин + Фенирамин и другие. Эти МНН и соответствующие торговые наименования (ТН) чаще всего рекомендуются по результатам анкетирования и исследования СП. Наиболее важным фактором, влияющим на рекомендацию, по результатам анкетирования было наличие «противопоказаний у пациента» ($4,2 \pm 0,17$), в исследовании СП фармацевты это не уточняли. При этом часто упоминались рецептурные препараты (13,1 и 14,9% в исследовании СП), которые не должны рекомендоваться в аптеке, а также комбинированные препараты (87,6 и 91,1% в исследовании СП). Называлось схожее число МНН (20 и 23) и ТН (52 и 53). Среднее число рекомендованных ТН одним фармацевтом было выше в исследовании СП. В исследовании СП пациенту задавалось очень мало вопросов, практически не уточнялась информация по препарату.

Заключение. Реальная вовлечённость фармацевтов в оказание фармацевтической помощи пациентам с цефалгиями оказывается гораздо ниже, в отличие от заявленной по результатам анкетирования. В фармацевтической практике подход к взаимодействию с пациентом с ГБ и консультированию носит формальный характер и требует стандартизации: разработку на основании клинических рекомендаций протоколов, стандартов и алгоритмов взаимодействия с пациентами с ГБ.

Ключевые слова: головная боль; цефалгия; фармацевтическая помощь; аптека; методология симулирования пациента; фармацевт; аптечная практика

For citation: Решетько О. В., Гришин А. И. Фармацевтическая помощь пациентам с головными болями: утверждения фармацевтов и аптечная практика. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):105–116. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-105-116>. EDN: EDVVIU.

Поступила: 12.05.2024. В доработанном виде: 27.05.2024. Принята к печати: 27.06.2024. Опубликовано: 25.06.2024.

Pharmaceutical care for patients with headaches: pharmacists' statements and pharmacy practice

© Olga V. Reshetko, Anton I. Grishin

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, Saratov, Russian Federation

Abstract. Relevance. According to the World Health Organization, headaches are one of the most common symptoms of nervous system diseases. Pharmacists play an important role in communicating with headache patients, as well as in rationally directing self-treatment.

Aim. Using the questionnaire and patient's simulation method, comparing the results of these studies, to evaluate the quality of pharmaceutical care for patients with headaches.

Material and methods. An anonymous survey was conducted among 153 pharmacists. Three different trained simulated patients (SP) allegedly suffering from headaches visited 101 pharmacies. The results were recorded visually and on a voice recorder. The commercial segment of the Russian pharmaceutical market for analgesics was analyzed.

Results. The leaders in sales in ATC-subgroups were the following INN: Ibuprofen, Paracetamol+Naproxen+Caffeine+Drotaverine+Pheniramine. Corresponding trade names are most often recommended based on the results of questionnaires and simulated patient methodology (SPM). Prescription drugs (13.1 %/14.9 % in SPM) that shouldn't be recommended in the pharmacy and combination drugs (87.6 %/91.1 % in SPM) were frequently mentioned. A similar number of INN (20/23) and trade names (52/53) were named. The average number of trade names recommended by one pharmacist was higher in the SPM. In SPM the patient was asked very few questions and almost no information about the drug was specified.

Conclusion. The real involvement of pharmacists in the provision of pharmaceutical care to patients with cephalgia appears to be much lower, in contrast to the stated results of the questionnaire. In real pharmacy practice, the approach to interaction with a patient with headache and counselling is formal and requires standardization: the development of protocols, standards and algorithms for interaction with patients with headache based on clinical guidelines.

Keywords: headache; cephalalgia; pharmaceutical care; pharmacy; simulated patient methodology; pharmacist; pharmacy practice

For citation: Reshetko OV, Grishin AI. Pharmaceutical care for patients with headaches: pharmacists' statements and pharmacy practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(2):105–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-105-116>. EDN: EDVVIU.

Received: 12.05.2024. **Revision received:** 27.05.2024. **Accepted:** 27.06.2024. **Published:** 25.06.2024.

Введение / Introduction

Практика клинической фармации и «госпитальных фармацевтов», которая заложила основы понятия «фармацевтическая помощь», встречается в основном в США, а также странах Западной Европы. Существующие определения термина фармацевтическая помощь (ФП) рассматривают её, главным образом, как особое взаимодействие между врачом, пациентом и фармацевтическим работником [1, 2]. В России фармацевты при лечебно-профилактических учреждениях не взаимодействуют с пациентами, а существующее взаимодействие с врачами не связано с лечением пациентов.

Фармацевтическая помощь в России преимущественно рассматривает этап посещения пациентом аптечной организации, а общение фармацевтов с врачами чаще всего носит косвенный характер.

ВОЗ оценивает головные боли (ГБ) как глобальную мировую проблему. Россия занимает лидирующее место по распространённости первичных ГБ, особенно хронических (62,9% по данным исследования 2010 г.; 67,5% — 2013 г.), наиболее часто встречаемые — ГБ напряжения и мигрень [3–6, 11]. ГБ является одной из самых частых причин обращения в аптеку в целях самолечения [7]. Фармацевтические работники (ФР) играют важную роль в контроле за самолечением, обеспечении безопасного использования лекарственных препаратов (ЛП) и выявлении проблем, связанных с использованием ЛП. Именно они могут дать объективную оценку тому, нуждается ли пациент в дальнейшей диагностике и оценке медицинским специалистом. Однако зачастую потребности пациентов с ГБ удовлетворяются не пол-

ностью, несмотря на наличие многочисленных вариантов лечения и руководств по надлежащему лечению ГБ [8–11]. Таким образом, в случае принятия человеком, столкнувшимся с ГБ, решения о самолечении и посещении аптечной организации, именно от ФР будет зависеть то, насколько эффективной и безопасной будет фармакотерапия.

Цель / The aim

Используя метод анкетирования и метод симулированного пациента, а также сравнивая результаты этих исследований, оценить качество фармацевтической помощи пациентам с цефалгиями.

Материалы и методы / Material and methods

Исследование проводилось в несколько этапов с 2020 по 2022 год. Объектами исследования являлись российский фармацевтический рынок, фармацевтические работники и аптечные организации.

На первом этапе проводился анализ объёма и структуры российского рынка обезболивающих. Анализ рынка проводился на основании данных открытых маркетинговых исследований. Рассматривались только аптечные продажи обезболивающих препаратов (коммерческий сегмент). ЛП классифицировались в соответствии с АТХ-классификацией. В качестве основных групп преимущественно рассматривались АТХ-подгруппы 2-го уровня, к которым относятся обезболивающие препараты системного действия: N02 «Анальгетики» и M01 «Противовоспалительные и противоревматические препараты».

На втором этапе изучались отдельные аспекты оказания фармацевтической помощи пациентам с цефалгиями.

Дизайн первого исследования данного этапа был основан на анонимном добровольном анкетировании фармацевтов г. Саратова, работающих в аптечных организациях и непосредственно взаимодействующих с посетителями аптек. В анкетирование было включено два блока вопросов. Общие вопросы были направлены на выявление социально-демографических характеристик респондента (пол, возраст, образование) и профессионального статуса (квалификация, стаж работы, длительность смены и пр.). Специальные вопросы были направлены на выявление поведения ФР при консультировании посетителей с проблемой ГБ (факторы, влияющие на рекомендацию препарата, непосредственно рекомендации препаратов; условия рецептурного и безрецептурного отпуска препаратов; взаимодействие с посетителем и другие аспекты).

Дизайн второго исследования был основан на методологии моделирования пациента (англ., Simulated Patient Methodology; SPM) и был разработан на основании аналогичных методик, использовавшихся в зарубежных исследованиях, с учётом особенностей фармацевтической практики в России, а также с учётом изучаемых аспектов [12, 13].

В исследовании с использованием метода симулированного пациента (СП) участвовали три обученные женщины (20, 40 и 58 лет), действовавшие по сценарию «возможная мигрень». Они не предоставляли информацию спонтанно, а отвечали только на задаваемые фармацевтом вопросы. Информация фиксировалась визуально СП, а также записывалась на диктофон, впоследствии данные обрабатывались. Был совершён 101 визит, 100 визитов завершились покупкой.

Объём выборок проводился по формуле расчёта выборочной совокупности с учётом известного объёма генеральной совокупности (табл. 1).

Таблица 1

Расчёт объёмов выборок

Table 1

Calculation of sample sizes

$n = 1 / (\Delta^2 + 1/N)$ n — объём выборки Δ — величина допустимой ошибки = 0,1 N — объём генеральной совокупности	Значение	Аптечные организации (симулированный пациент)	Фармацевтические работники (анкетирование)
	N	650 (Саратовская область)	3250 (Саратовская область)
	$n_{\text{факт}}$	101	153
	n_{min}	86	97
	Δ	0,09	0,08

На третьем этапе проводился сравнительный анализ результатов анкетирования, результатов исследования с использованием метода СП и продаж анальгетиков на фармацевтическом рынке. Сравнивались препараты (которые рекомендовались и отпускались), аспекты взаимодействия с пациентом, а также фармацевтическое консультирование.

Для обработки полученных данных использовались программы Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10.0. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для описания количественных переменных были рассчитаны средние арифметические значения (M), стандартные отклонения (σ) и стандартные ошибки среднего (m), результаты представлены в виде $M \pm \sigma \pm m$. Достоверность различия между средними значениями определялась с помощью t-критерия ($p=0,05$). Для определения наличия/отсутствия ли-

нейной взаимосвязи между количественными переменными рассчитывался линейный коэффициент корреляции. Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Пирсона (хи-квадрат). Установленный уровень статистической значимости принимался не менее 95% при $p<0,05$.

Результаты / Results

Российский фармацевтический рынок анальгетиков: краткий обзор. В период в 2019–2021 гг. российский фармацевтический рынок занимал среди мировых фармацевтических рынков 14 место. Объём российского рынка за период 2019–2021 гг. в стоимостном выражении заметно увеличивался, а в натуральном — уменьшался.

Основная доля фармацевтического рынка за период 2019–2021 гг. приходится на коммерческий

сегмент (розничные продажи лекарственных препаратов в аптеках). Большая часть обезболивающих препаратов реализуется в данном сегменте, поэтому именно он рассматривался в данном исследовании.

Положение анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) отражено в табл. 2. Группа M01 обеспечивает практически 5% продаж и занимает среди АТХ-групп второго уровня места в первой тройке. Группа N02 обеспечивает чуть более 3% продаж, занимая 7–8 место в рейтинге. Среди МНН, имеющих высокую долю продаж в денежном выражении, отмечаются МНН Ибупрофен, МНН Нимесулид (2019–2021 гг.) и МНН Диклофенак (2019 г.).

Таблица 2
Положение групп N02 и M01 и международные непатентованные наименования в коммерческом сегменте 2019–2021 гг.
Table 2
Position of groups N02 and M01 and international nonproprietary names in the commercial segment 2019–2021

Период		2019	2020	2021
Группа N02 (анальгетики)	Доля продаж в руб.,%	3,1	3,2	3,1
	Рейтинг	7	8	8
Группа M01 (противовоспалительные и противоревматические препараты)	Доля продаж в руб.,%	4,9	4,8	4,9
	Рейтинг	2	3	2
Ибупрофен (монопрепараты)	Доля продаж в руб.,%	1,1	1,0	1,1
	Рейтинг	3	6	6
Нимесулид (монопрепараты)	Доля продаж в руб.,%	0,9	0,9	1,0
	Рейтинг	7	9	7
Диклофенак (монопрепараты)	Доля продаж в руб.,%	0,7	-	-
	Рейтинг	9	-	-

Анальгетики и НПВП отмечаются в рейтинге лидеров продаж препаратов в коммерческом сегменте (ТОП-20 в стоимостном выражении).

Так, бренд «Нурофен» (МНН Ибупрофен), куда преимущественно относятся безрецептурные препараты ибупрофена системного действия (капсулы, таблетки, суспензия — M01) и одна зарегистрированная форма геля для наружного применения (M02),

занимал в 2018 году первую строчку. Показывая положительный прирост за рассматриваемый период в стоимостном выражении, опустился на строчку 5 в 2021 году, уступив антикоагулянтам и противовирусным препаратам.

Бренд «Пенталгин» занимал 6 строчку в 2019 году и восьмую в 2020–2021 гг., также имея положительный прирост объема продаж в стоимостном выражении. Это безрецептурные препараты, представленные разными МНН, в основном, различными комбинациями с парацетамолом в таблетках — N02BE [14–19].

В 2021 году в рейтинге на 16 строчке оказался рецептурный препарат «Нимесил» (МНН Нимесулид, M01AX), поднявшись с 26 строчки с приростом 2021/2020 гг. в 25,3% и суммой продаж 5642,8 млн. руб. [14–19].

По продажам упаковок лидирует комбинация ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол (доля от всех продаж упаковок по годам 1,9% / 1,7% / 1,4%). Ацетилсалициловая кислота занимает третью строчку за период 2019–2020 гг. (1,6 и 1,5% соответственно), однако, в 2021 году демонстрирует наибольший темп снижения (1,1%). Среди иных лидеров отмечается парацетамол (1,6 и 1,4% в 2020–2021 гг., занимает вторую строчку в данный период) [14–19].

Ацетилсалициловая кислота занимает третью строчку за период 2019–2020 гг. (1,6 и 1,5% соответственно), однако, в 2021 году демонстрирует наибольший темп снижения (1,1%). Среди иных лидеров — парацетамол (1,6 и 1,4% в 2020–2021 гг., вторая строчка).

Внутри группы N02 почти 65,0% объема продаж в денежном выражении приходится на четыре МНН:

- парацетамол + напроксен + кофеин + дротаверин + фенирамин,
- ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол,
- метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид,
- метамизол натрия.

В первую тройку по продажам среди препаратов из списка жизненно необходимых и важнейших входят МНН парацетамол, кеторолак и ацетилсалициловая кислота. Лидером среди брендов по стоимостному объему продаж в январе — апреле 2021 года стал бренд «Пенталгин» (21,6%) [20].

Внутри группы M01 лидером в стоимостном выражении является бренд «Нурофен» (13,7%). Подавляющее большинство других лидеров — это рецептурные бренды (преимущественно с МНН Нимесулид) [21].

Мнение фармацевтов о взаимодействии с пациентами с головной болью (результаты анкетирования). В анкетировании приняли участие 153 фармацевтических работника. Средний возраст респондентов составил $33,1 \pm 9,5 \pm 0,8$ лет, стаж работы по специальности $11,2 \pm 9,5 \pm 0,7$ года. Подавляющее большинство респондентов — женщины (95,4%). Квалификацию «провизор» имеют 49,7%, «фармацевт» — 50,3%.

Респондентам было предложено оценить по 5-балльной шкале факторы, влияющие на рекомендацию препарата от ГБ (см. табл. 3). Фармацевты отмечают значимыми многие факторы, в особенности — наличие у пациента противопоказаний, а также доказанную эффективность и безопасность препарата.

Таблица 3
Факторы, влияющие на рекомендацию препарата от головной боли
Table 3
Factors influencing the recommendation of a headache medication

Ранг	Фактор	Значение
1	наличие у пациента противопоказаний	$4,20 \pm 0,17$
2	доказанная эффективность и безопасность	$3,98 \pm 0,19$
3	возраст пациента	$3,86 \pm 0,18$
4	удобство применения	$3,84 \pm 0,17$
5	собственный опыт	$3,82 \pm 0,18$
6	участие препарата в системе мотивации/премия за продажу	$3,54 \pm 0,22$
7	лекарственная форма	$3,24 \pm 0,19$
8	производитель	$3,23 \pm 0,18$
9	цена препарата	$3,21 \pm 0,17$
10	рекомендации от коллег	$3,02 \pm 0,18$
11	рекомендации медицинских представителей	$2,33 \pm 0,17$
12	упоминание в рекламе	$1,99 \pm 0,18$
13	пол пациента	$1,92 \pm 0,17$

Наиболее часто при консультации по данным анкетирования специалисты уточняют, для кого приобретается препарат — возраст (96,7%), принимались ли раньше какие-либо препараты (83,0%), беременность (76,5%, если тот, для кого приобретается препарат — женщина). Реже уточняется информация о длительности ГБ (68,6%), о посещении

врача (66,8%) и о противопоказаниях (62,7%). Гораздо реже уточняются характер боли, её локализация и возможные причины возникновения (32,8%).

Во время консультации по препарату ФР чаще всего обращают внимание на состав лекарственного препарата (82,4%), на показания к применению (71,2%), безопасность и эффективность (63,4%), а также на противопоказания и режим дозирования (по 61,4%). Незначительной информацией, по мнению респондентов, являются симптомы передозировки (4,6%), информация о производителе (13,7%), меры предосторожности при применении (26,1%) и лекарственное взаимодействие (27,5%).

Респондентам было предложено назвать препараты от ГБ, рекомендуемые ими чаще всего в общих случаях. Фармацевты назвали 52 разных торговых наименований (ТН), среднее число названных ТН составило $2,89 \pm 1,15 \pm 0,09$. По ТН было выявлено 20 основных непатентованных наименований или комбинаций (МНН). Среднее число МНН, соответствующих ТН, составило $2,74 \pm 1,07 \pm 0,09$. Таким образом, не было статистически значимых различий в средних числах называемых ТН и МНН, на одно МНН называлось $1,06 \pm 0,18 \pm 0,01$ ТН.

Каждый респондент назвал безрецептурные препараты. Рецептурные препараты были упомянуты 13,1% респондентов. Среди рецептурных препаратов чаще всего упоминались препараты с МНН Нимесулид — их упомянули 13 опрошенных фармацевтов (8,5%) в общей сумме 15 раз (один фармацевт мог назвать несколько разных ТН). Также среди рецептурных отмечались препараты на основе кеторолака, кетопрофена, теноксикама, лорноксикама, суматриптана, комбинации парацетамол + дицикловерин.

11,8% респондентов упоминали МНН Декскетопрофен. При этом ни одно из торговых наименований, зарегистрированных в России, не содержит показания в инструкции, связанного с ГБ.

79,7% респондентов рекомендовали монопрепараты. 87,6% респондентов называли комбинированные лекарственные препараты. Разные комбинации всего рекомендовались 46,4% респондентов, 41,2% рекомендовали какую-то одну комбинацию.

Наиболее часто рекомендуемыми в общих случаях препаратами от ГБ стали ибупрофен (отмечен как самый часто рекомендуемый 62,8% респондентов), комбинация дротаверин + кофеин + напроксен + парацетамол + фенилэфрин (41,2%), а также комбинация метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид (35,3%). Соответствующие данным МНН торговые наименования также упоминались чаще, чем любые другие.

Результаты исследования с использованием метода симулированного пациента (СП). Подавляющее большинство фармацевтов — женщины (98,0%), мужчины встречались крайне редко (2,0%). В половине случаев (47,5%) должность идентифицировать не удалось. В остальных (52,5%) визитах встречались фармацевты (44,6% от всех визитов), крайне редко отмечались провизоры (ФР с высшим образованием), заведующие аптеками и консультанты (4,0; 3,0 и 0,9% соответственно). Ввиду этого, дальнейшее сравнение поведения фармацевтов по признакам пола и должности являлось нецелесообразным. Возраст определялся СП визуально в диапазонах (см. табл. 4), а также с приблизительной точностью до количества примерных полных лет. Средний возраст на основании визуальной оценки СП составил $36,3 \pm 12,4 \pm 1,2$ года.

Таблица 4
Распределение фармацевтических работников по возрасту
Table 4
Distribution of pharmaceutical workers by age

Возраст, лет (диапазон)	Фармацевтических работников	
	n	%
18–30	34	33,7
30–40	24	23,8
40–50	23	22,8
50–60	14	13,8
Старше 60	6	5,9

Диалог с ФР начинался с разных вариантов фразы «дайте что-нибудь от головной боли». В большинстве случаев (66,3%) имела место т.н. спонтанная рекомендация препаратов без каких-либо предварительно заданных вопросов по ГБ, симптомам, опыту приёма препаратов и т.д.

Всего какие-либо вопросы задавались лишь в половине всех визитов (51 визит, 50,5%). Среднее число задаваемых вопросов было крайне мало ($0,84 \pm 1,06 \pm 0,10$). В 17 визитах вопросы задавались уже после факта спонтанной рекомендации, в 34 визитах — сначала задавались вопросы, затем рекомендовались препараты.

Среди задаваемых вопросов и/или выдвигаемых предположений чаще всего озвучивались предположения по причине боли (29,7%) и вопросы по опыту приёма препаратов (17,8%). Чуть реже задавались вопросы про человека, для которого приобретается препарат (9,9%), причинам (8,9%) и интенсивности боли (6,9%). В единичных случаях задавались иные

вопросы, ни разу не была озвучена информация о необходимости посещения врача или вопрос, касающийся опыта посещения врача ранее. Между количеством заданных вопросов и временем взаимодействия связи не было ($r=0,255$). Среди предположений по ГБ озвучивались высокое артериальное давление (26,7%) или предположение простуды (3,0%), однократно предположено влияние погоды или повышенная температура тела.

В ходе исследования в каждом визите рекомендовались какие-либо лекарственные препараты. Безрецептурные ЛП назывались в каждом из визитов, рецептурные — в 15 визитах (14,9%).

Монопрепараты рекомендовались в 74 визитах (73,3%), комбинированные — в 92 визитах (91,1%). Среди комбинированных анальгетиков чаще рекомендовалось несколько разных вариантов комбинаций (64,4%), реже рекомендовалась какая-то одна определённая комбинация (например, только анальгетик + спазмолитик, или только комбинация двух анальгетиков).

Среднее число названных торговых наименований составило $3,35 \pm 1,86 \pm 0,18$. Максимально было названо 9 ТН, минимально называлось по одному. Соответствующих МНН в среднем было $2,57 \pm 1,46 \pm 0,14$. Среднее число называемых ТН достоверно выше, чем число МНН, а на одно МНН предлагалось в среднем $1,34 \pm 0,43 \pm 0,04$ ТН (t-критерий = 3,42 при t-критическом 1,972, $p < 0,001$).

Фармацевтическими работниками было названо 53 разных ТН. Чаще всего упоминались ТН «Пенталгин» (46,5% — Дротаверин + Кофеин + Напроксен + Парацетамол + Фенирамин), ТН «Нурофен» (42,6% — Ибупрофен), ТН «Спазмалгон» (28,7% — Метамизол натрия + Питофенон + Фенпивериния бромид). Чуть реже — ТН «Спазган» (18,8% — Метамизол натрия + Питофенон + Фенпивериния бромид.), ТН «Некст» (17,8% — Ибупрофен + Парацетамол), ТН «Цитрамон» (16,8% — Ацетилсалициловая кислота + Кофеин + Парацетамол). 17 ТН были упомянуты однократно. Не было выявлено связи между частотой рекомендации пяти наиболее упоминаемых препаратов и возрастом СП.

На основании названных сотрудниками аптек ТН было выявлено 23 разных МНН, среди которых — препараты групп M01A «Противовоспалительные и противоревматические средства», N02 «Анальгетики» и A03 «Препараты для лечения функциональных нарушений ЖКТ». Разные препараты группы N02 упоминались 155 раз, M01A — 108 раз. Наиболее часто упоминались МНН Ибупрофен (47,5%), МНН Дротаверин + Кофеин + Напроксен + Парацетамол +

Фенирамин (46,5%) и МНН Метамизол натрия + Питофенон + Фенпивериния бромид (37,6%).

Наиболее часто из особенностей препаратов (как рекомендуемых, так и выбранного) упоминались цена (98,0%), количество в упаковке (90,1 и 60,4%), реже — состав (16,8 и 15,0%) и фармакологические эффекты (18,8 и 10,0%). Способ применения упоминался только по выбранному препарату. Способ применения озвучивался для однократного приёма, длительность приёма ни разу не озвучивалась. Для рекомендуемых препаратов назывались показания

в 6,9% и лекарственная форма в 8,9% случаев. Однократно были уточнены предпочтения СП в лекарственной форме и возможная аллергия на компоненты. Упоминание состава чаще всего было одновременно с фармакологическими эффектами.

Сравнение результатов анкетирования и результатов исследования с применением методологии симулирования пациента. Сравнительная характеристика результатов анкетирования и результатов исследования с использованием метода СП представлена в таблицах 5–7.

Таблица 5

Сравнение демографических характеристик, а также количества и структуры заданных вопросов (результаты анкетирования и результаты исследования с применением методологии симулирования пациента)

Table 5

Comparison of demographic characteristics, as well as the number and structure of questions asked (questionnaire results and results of a study using patient simulation methodology)

Характеристика	Анкетирование (n=153)	Исследование с участием СП (n=101)	Статистическая значимость различий
возраст	33,1±9,5±0,8	36,3±12,4±1,2	Различия значимы t-критерий = 2,22 T _{критич.} = 1,97
фармацевт женского пола, %	95,4	98,0	Различия не значимы $\chi^2 < \chi^2_{\text{критич.}}$ p=0,274
Вопросы по головной боли (заданные)	Частота, %		
для кого	96,7	9,9	Различия значимы $\chi^2 > \chi^2_{\text{критич.}}$ p<0,001
опыт приёма ЛП	83,0	17,8	
длительность ГБ	68,6	2,8	
посещал ли врача	66,8	0,0	
характеристики боли	32,8	12,8	
противопоказания/сопутствующие заболевания	62,7	0,9	

Таблица 6

Сравнение количества и структуры названных препаратов (результаты анкетирования и результаты исследования с применением методологии симулирования пациента)

Table 6

Comparison of the quantity and structure of the named drugs (questionnaire results and results of a study using patient simulation methodology)

Число названных торговых и международных наименований	Анкетирование (n=153)	Исследование с участием СП (n=101)	p	Статистическая значимость различий
ТН (названо разных)	52	53	-	-
ТН (среднее названное количество)	2,89±1,15±0,09	3,35±1,86±0,18	0,023	Различия значимы
МНН (разные)	20	23	-	-
МНН (среднее)	2,74±1,07±0,09	2,57±1,46±0,14	0,308	Различия не значимы
Отношение ТН/МНН	1,06±0,18±0,01	1,34±0,43±0,04	<0,0001	Различия значимы

Число названных торговых и международных наименований	Анкетирование (n=153)	Исследование с участием СП (n=101)	p	Статистическая значимость различий
Частота рекомендаций препаратов,%				
Рекомендация рецептурных ЛП	13,1	14,9	0,688	Различия не значимы
Рекомендация комбинированных ЛП	87,6	91,1	0,383	
Рекомендация монопрепаратов	79,7	73,3	0,230	
ТН Пенталгин (МНН Парацетамол + Напроксен + Кофеин + Дротаверин + Фенирамин)	41,2	46,5	0,399	
ТН Нурофен (МНН Ибупрофен)	38,6	42,6	0,579	
ТН Спазмалгон (МНН Метамизол натрия + Питофенон + Фенпивериния бромид)	21,6	28,7	0,195	
ТН Спазган (МНН Метамизол натрия + Питофенон + Фенпивериния бромид)	6,5	18,7	<0,014	Различия значимы
ТН Некст (МНН Ибупрофен + Парацетамол)	14,4	17,8	0,462	Различия не значимы
ТН МИГ 400 (МНН Ибупрофен)	15,0	11,9	0,476	
МНН Ибупрофен (все ТН)	62,8	47,5	0,017	Различия значимы
МНН Метамизол натрия + Питофенон + Фенпивериния бромид (все ТН)	35,3	37,6	0,706	Различия не значимы
МНН Ибупрофен + Парацетамол (все ТН)	22,9	23,8	0,870	
МНН Ацетилсалициловая кислота + Кофеин + Парацетамол (все ТН)	8,5	17,8	0,003	Различия значимы
МНН Напроксен (все ТН)	12,4	7,9	0,256	Различия не значимы
МНН Нимесулид (все ТН)	9,2	9,9	0,842	

Таблица 7

Сравнение консультирования по препарату
(результаты анкетирования и с применением методологии симулирования пациента)

Table 7

Comparison of drug counseling (questionnaire results and using patient simulation methodology)

Консультирование по препарату (названные детали)	Частота (анкета, n=153),%	Частота, исследование СП,%		Значимость различий
		Рекомендуемый препарат (n=101)	Выбранный препарат (n=100)	
состав лекарственного препарата	82,4	16,8	15,0	Различия значимы $\chi^2 > \chi^2_{\text{критич.}}$ $p < 0,001$
режим дозирования/способ применения	61,4	6,9	16,0	
безопасность и эффективность	63,4	0	1,0	
противопоказания	61,4	0 (не упоминалось)		
показания	71,2			
информация о производителе	13,7			
меры предосторожности	26,1			
лекарственное взаимодействие	27,5			
нежелательные явления	38,6			
препарат референтный или воспроизведённый	30,1			
условия хранения	29,4			

При сравнении результатов исследования СП и результатов анкетирования наблюдаются близкие демографические характеристики респондентов анкетирования и фармацевтов в исследовании СП. Практически никаких отличий нет в количестве называемых ТН и выявленных МНН. Также схожи препараты лидирующих по рекомендациям и частоты их рекомендаций. Кроме того, одинаково часто рекомендуются рецептурные препараты, комбинированные и монопрепараты. Сравнение результатов также выявило очевидную разницу в количестве задаваемых пациенту вопросов и в количестве информации, предоставляемой по препарату — такие вопросы и информация практически не озвучивались или озвучивались редко в исследовании СП.

Обсуждение результатов / Discussion

Перекрёстные исследования, основанные на исследовании СП и анкетировании, встречаются довольно редко. Так, исследование, проведённое в Саудовской Аравии, включало в себя посещения СП и последующий опрос, однако, исследование было связано с общими вопросами взаимодействия, а не с ГБ. В ходе опроса большинство респондентов утверждали, что они всегда предоставляют информацию о дозе, продолжительности использования и о том, как использовать лекарственный препарат. Тем не менее, фактическая практика показала, что большинство СП были проинформированы о такой информации только тогда, когда они начали самостоятельно проявлять интерес и пытаться уточнить информацию. Вполне возможно, что фармацевты дают более социально желательные ответы в анкетах. Также ответы на анкету могли относиться к общей практике консультирования, в то время как СП отражает практику консультирования в конкретных случаях [22].

Перекрёстное исследование по ГБ было проведено в Эфиопии: была выявлена разница в реальной практике и результатах анкетирования фармацевтов — в целом различие результатов анкетирования и консультаций в исследовании СП объяснялось отсутствием интереса (вовлечённости) фармацевтов, недостаточным опытом, знаниями и коммуникативными навыками, а также отсутствием стандартного руководства по консультированию [23].

В настоящем исследовании демографические характеристики фармацевтов, участвующих в анкетировании схожи с таковыми у фармацевтов, фиксирующихся в исследовании с СП: в обоих случаях преобладают женщины, а различия в среднем возрасте

имеют небольшую статистическую значимость, что можно объяснить погрешностями визуального определения возраста СП.

Среднее количество ТН, называемых или рекомендуемых одним фармацевтом, и, следовательно, отношение ТН/МНН, выше в исследовании СП, что может быть связано с непосредственным нахождением фармацевта на рабочем месте, возможности обратиться к базе и/или к ассортименту, в т.ч. выкладке, осуществить поиск по МНН.

Тройка лидеров рекомендаций по ТН в двух параллельных исследованиях совпадает между собой, а также с результатами анализа рынка, их частота упоминания не имеет достоверных различий. ТН «Некст» (МНН Ибупрофен + Парацетамол) упоминается с одинаковой частотой по результатам анкетирования и исследования с участием СП, но занимает разное место (4-е и 5-е, соответственно).

В пятёрке наиболее часто упоминаемых МНН первые 4 наименования совпадают в анкетировании и в исследовании СП, причём частота их рекомендаций не имеет статистически достоверных отличий. Пятая позиция в случае анкетирования — ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол, в случае исследования СП — Напроксен.

В двух параллельных исследованиях также не было выявлено достоверных различий в частоте рекомендаций рецептурных препаратов, а также моно- или комбинированных препаратов. Среди рецептурных препаратов в обоих исследованиях упоминались нимесулид, кеторолак, кетопрофен.

Кроме того, фармацевтами назывался МНН Декскетопрофен, показанный преимущественно при скелетно-мышечных и некоторых других типах ГБ, но не головной. Препарат рассматривается как один из препаратов для купирования мигренозного статуса в клинических рекомендациях. Имеются данные об эффективности совместного приёма декскетопрофена с триптанами для купирования приступов мигрени [24]. Хотя декскетопрофен и может оказывать обезболивающее действие при ГБ, ни в одной инструкции к разным зарегистрированным на текущий момент (2023 г.) в России препаратам кетопрофена нет показания «головная боль». ФР не должен рекомендовать препарат по показаниям вне инструкции по медицинскому применению (off-label).

Исследование СП продемонстрировало, что на практике фармацевты задают вопросы по ГБ, опыту посещения врача или опыту приёма препаратов крайне редко и достоверно реже, чем заявлялось в анкетировании. В эфиопском исследовании в случае исследования СП никто не спрашивал о том,

нужна ли СП дополнительная информация, не уточнял об аллергии, нежелательных реакциях на лекарственные препараты, облегчающих факторах ГБ. Авторы связывают факт малого количества вопросов с возможностью безрецептурного отпуска большинства анальгетиков, поскольку дополнительные вопросы могут создать препятствия для приёма препаратов, и, возможно, для совершения покупки [23]. Безрецептурные условия отпуска большинства анальгетиков характерны также и для России.

Кроме того, направление к врачу или вопрос об опыте посещения врача не уточнялись в исследовании СП, но отмечались в анкетировании, что, в принципе, сопоставимо с результатами эфиопского исследования [23].

Аналогичная ситуация наблюдается и с консультированием по препарату, причём практически никакая информация не упоминается в исследовании СП ни по выбранному, ни по рекомендуемому препарату, а достоверно отличается от того, что фармацевты отмечали в анкетировании. Эфиопское исследование демонстрирует крайне редко предоставляемую по препарату информацию в случае исследования СП.

Несмотря на то, что в анкетировании фармацевты отмечают значимость многих характеристик пациента, влияющих на рекомендацию препарата (в особенности противопоказания, эффективность и безопасность), реальная практика демонстрирует отсутствие влияния этих факторов: фармацевты не делали соответствующих уточнений по данным факторам, и рекомендации, соответственно, на данных факторах не основывались. Рекомендации препаратов чаще были стихийными и необоснованными, а также включали в себя препараты, не входящие в клинические рекомендации. Так, препараты с уровнем доказательности А, рекомендованные при головной боли напряжения и мигрени, рекомендовались редко. МНН Ибупрофен рекомендовался примерно в половине случаев в исследовании СП и достоверно чаще по результатам анкетирования, МНН Напроксен примерно в каждом десятом случае, МНН Ацетилсалициловая кислота и МНН Парацетамол — крайне редко [25–28].

Клинические рекомендации не исключают использование кофеин-содержащих комбинированных анальгетиков для купирования головной боли напряжения: оно более эффективно в сравнении с монопрепаратами, но риск возникновения лекарственно-индуцированной ГБ при длительном ис-

пользовании более вероятен, поэтому такие препараты имеют более низкий уровень доказательности рекомендаций. Не должны рекомендоваться для купирования ГБ анальгетики, содержащие метамизол натрия (в т. ч. комбинированные), барбитураты. Для купирования мигрени не должны использоваться спазмолитики и комбинированные анальгетики с кофеином. В целом роль кофеина считается неоднозначной: он может являться как триггером, так и эффективным средством терапии. Рекомендация кофеин-содержащих анальгетиков, конечно, допустима, но нежелательна: возможность их применения для конкретного пациента лучше обсудить с врачом, учитывая все пользы и риски, в т. ч. изначальный уровень потребления кофеина [25–28]. В данном исследовании комбинированные анальгетики, не включённые в клинические рекомендации или не упоминаемые в них, отмечались часто как в анкетировании, так и в исследовании СП, что также подчёркивает нерациональность рекомендаций. В исследовании, проведённом в Эфиопии, также отмечались препараты, не упоминаемые в клинических рекомендациях, в том числе трамадол, комбинация трамадол + парацетамол [23].

Заключение / Conclusion

Реальная вовлечённость фармацевтов в оказание фармацевтической помощи пациентам с цефалгиями оказывается гораздо ниже, в отличие от выявленной по результатам анкетирования: несмотря на одни и те же наиболее рекомендуемые препараты, вопросы по ГБ задаются гораздо реже в фармацевтической практике, рекомендации препаратов также зачастую нерациональны и не основаны на характеристиках пациента, а какая-либо информация о препарате практически не озвучивается.

Таким образом, подход к взаимодействию с пациентом с ГБ и консультированию носит формальный характер и требует стандартизации. Улучшение качества фармацевтической помощи должно включать разработку на основании клинических рекомендаций протоколов, стандартов и алгоритмов взаимодействия с пациентами, используя которые ФР сможет задавать правильные вопросы по симптоматике ГБ и опыту приёма препаратов, при необходимости — осуществлять рациональные рекомендации, а также консультировать пациента по препаратам и боли.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Гришин А. И.* — написание текста, редактирование; *Решетько О. В.* — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Решетько Ольга Вилоровна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: [0000-0003-3107-7636](https://orcid.org/0000-0003-3107-7636)

РИНЦ SPIN-код: 7569–7915

Гришин Антон Игоревич — провизор, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

e-mail: antonkesh@yandex.ru

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Grishin AI* — text writing, editing; *Reshetko OV* — text writing, editing, final approval of the manuscript.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Reshetko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pharmacology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, Saratov, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: [0000-0003-3107-7636](https://orcid.org/0000-0003-3107-7636)

RSCI SPIN-code: 7569–7915

Anton I. Grishin — Pharmacist, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, Saratov, Russian Federation

e-mail: antonkesh@yandex.ru

Список литературы / References

1. Дремова Н.Б., Коржавых Э.А., Литвинова Т.М. Фармацевтическая помощь: термин и понятие. *Фармация* 2005;2:37–45 [Dryomova NB, Korzhavyyh EA, Litvinova TM. Pharmaceutical care: term and concept. *Far-maciya* 2005;2:37–45 (In Russ)].
2. Samuel S, Allemann JW, Foppe van Mil et al. Pharmaceutical Care: The PCNE Definition. *Int J Clin Pharm* 2014;36(3):544–55. doi: 10.1007/s11096-014-9933-x.
3. Ayzenberg I, Katsarava Z, Mathalikov R et al. The burden of headache in Russia: validation of the diagnostic questionnaire in a population-based sample. *Eur. J. Neurol* 2011;18(3):454–459. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03177.x.
4. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. *Europ J of Neurol* 2014;21(5):758–765. doi: 10.1111/ene.12380.
5. Lebedeva ER, Kobzeva NR, Tsyupushkina TS et al. Prevalence of headache disorders diagnosed according ICHD-3beta in three different social settings. *European Journal of Neurology* 2014;36(6):113–114. doi: 10.1177/0333102415596442.
6. Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV et al. Prevalence of primary headache disorders diagnosed according to ICHD-3beta in three different social groups. *Cephalalgia* 2015;36(6):579–88. doi: 10.1177/0333102415596442.
7. Mamo S, Ayele Y, Dechasa M. Self-Medication Practices among Community of Harar City and Its Surroundings, Eastern Ethiopia. *J Pharm (Cairo)* 2018;(727). doi: 10.1155/2018/2757108.
8. Gavazova EZ, Grekova-Kafalova DD. Pharmaceutical care for patients with headache. *Folia Med (Plovdiv)* 2022;64(3):373–379. doi: 10.3897/folmed.64.e63095.
9. Naito Y, Ishii M, Kawana K, et al. Role of pharmacists in a community pharmacy for self-medication of patients with headache. *Yakugaku zasshi: J Pharm Soc Jpn* 2009;129(6):735–40 doi: 10.1248/yakushi.129.735.
10. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain* 2019;20(1) — P. 57 doi: 10.1186/s10194-018-0899-2 who.int [интернет].
11. World Health Organization. Headache disorders. 2016. Доступно по: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>. Ссылка активна на 01.04.2024.
12. Решетько О.В., Гришин А.И. Оказание фармацевтической помощи посетителям аптек с головной болью: систематизированный обзор зарубежных исследований. *Клин фармакол тер* 2022;31(3):47–52 [Reshetko OV, Grishin AI. Pharmaceutical care for patients with headache: a systematic review of clinical studies. *Clin Pharmacol Ther* 2022;31(3):47–52 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-47-52.
13. Björnsdóttir I, Granås AG, Bradley A. et al. A systematic review of the use of simulated patient methodology in pharmacy practice research from 2006 to 2016. *Int J Pharm Pract.* 2020;28(1):13–25. doi: 10.1111/ijpp.12570.
14. DSM Group. Russian pharmaceutical market 2019. Доступно по: <https://dsm.ru/upload/iblock/49f/49f7ed2a3388c9a0620137da15c1f69a.pdf>. Ссылка активна на 01.04.2024

15. DSM Group. Russian pharmaceutical market 2019. Доступно по: <https://dsm.ru/upload/iblock/cf9/cf90a8be2be6374d636c6cc65bc96860.pdf>. Ссылка активна на 01.04.2024
16. DSM Group. Russian pharmaceutical market 2021. Доступно по: <https://dsm.ru/docs/Report2021RU.pdf>. Ссылка активна на 01.04.2024
17. Association of International Pharmaceutical Manufacturers & Remedium group. 2021. Доступно по: https://aipm.org/netcat_files/14/107/h_2d339b4b2b831ad413a57e1feef17ca. Ссылка активна на 01.04.2024
18. Association of International Pharmaceutical Manufacturers & Remedium group. 2020. Доступно по: https://aipm.org/netcat_files/14/107/h_46faa376e645a3c85ae4569cd2703e0. Ссылка активна на 01.04.2024
19. Association of International Pharmaceutical Manufacturers & Remedium group. 2019. Доступно по: https://aipm.org/netcat_files/14/107/h_e9d28854ce2b173051349dd7c264be0c. Ссылка активна на 01.04.2024
20. Догузова В., Калиновская Е. Цены на обезболивающие препараты в аптеках выросли на 50%. *Фармвестник*. 2021. Доступно по: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Ceny-na-obezbolivaushie-preparaty-v-aptekah-vyrosli-na-50.html>. Ссылка активна на 01.04.2024
21. Догузова В. Каждый россиянин в прошлом году приобрел хотя бы одну упаковку НПВС. *Фармвестник*. 2021. Доступно по: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/Kajdyi-rossiyanin-v-proshlom-godu-priobrel-hotya-by-odnu-upakovku-NPVS.html>. Ссылка активна на 01.04.2024
22. Alaqeel S, Abanmy NO. Counselling practices in community pharmacies in Riyadh, Saudi Arabia: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2015;Dec 15;15:557. doi: 10.1186/s12913-015-1220-6.
23. Neter AK, Erku DA, Sendekie AK et al. Assessment of community pharmacy professionals' knowledge and counseling skills achievement towards headache management: a cross-sectional and simulated-client based mixed study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):96. doi: 10.1186/s10194-018-0930-7.
24. Пилипович А.А. Декскетопрофен: возможности применения в неврологии. *Consilium Medicum* 2018;20(9):71-75. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.71-75 [Pilipovich A.A. Dexketoprofen: therapeutic potential in neurology. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):71-75 (In Russ.)].
25. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain*. 2019;20(1):P.57 doi: 10.1186/s10194-018-0899-2.
26. Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R et al. European principles of management of common headache disorders in primary care. Translated by Azimova YuE, Osipova VV. 2010. Доступно по: <https://painrussia.ru/upload/iblock/46f/46fa1e93c1820edb8d6ceb858cd513c9.pdf>. Ссылка активна на 01.04.2024
27. Clinical guidelines: tension-type headache. 2021. Доступно по: <https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%9A%D0%A0%20%D0%93%D0%91%D0%9D%202021.pdf>. Ссылка активна на 01.04.2024
28. Migraine. Clinical guidelines. 2020. Доступно по: <https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%9A%D0%A0%20%D0%9C%D0%B8%D0%B3%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%8C%202021.pdf>. Ссылка активна на 01.04.2024



Анализ возможности импортозамещения противоэпилептических препаратов в Российской Федерации

© Бочанова Е. Н.¹, Гусев С. Д.¹, Журавлев Д. А.¹, Игнатюк А. В.¹,
Лунева Л. А.¹, Чавыр В. С.¹, Шнайдер Н. А.^{1,2}

¹ — ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация

² — Центр персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Эпилепсия — распространённое хроническое заболевание нервной системы, при котором достижение ремиссии возможно у большинства пациентов в случае рационального лечения. Доступность противоэпилептических лекарственных препаратов (ПЭП) для пациентов, страдающих эпилепсией, является важным условием их качественной и продолжительной жизни. Наличие собственного производства ПЭП в Российской Федерации (РФ) является гарантией доступности лекарственной помощи.

Цель. Оценка уровня импортозамещения ПЭП в РФ.

Методы. Оценка проведена на основании анализа государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС), перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) за 2023 год, клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей».

Результаты. В настоящее время в ГРЛС зарегистрировано 27 международных непатентованных наименований ПЭП, 101 торговое наименование в основном в виде пероральных лекарственных форм выпуска, 1355 номенклатурных позиций. Все ПЭП являются препаратами рецептурного отпуска. В целом, 70,6% производителей ПЭП являются отечественными. По сравнению с 2020 годом, доля производителей из РФ увеличилась на 20%. При этом, только 14,2% производят субстанции непосредственно в РФ. Высокий 100%-й уровень импортозамещения имеется только для противоэпилептических препаратов I поколения, а для препаратов III поколения составляет только 43%. Импортозамещение в области субстанций противоэпилептических препаратов находится на существенно более низком уровне — 75% — 47,5% — 14% для противоэпилептических препаратов I — II — III поколений соответственно.

Заключение. Необходимо повышение уровня импортозамещения современных ПЭП II–III поколений, обеспечивающих более высокий уровень эффективности и безопасности терапии эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия; противоэпилептические препараты; импортозамещение

Для цитирования. Бочанова Е. Н., Гусев С. Д., Журавлев Д. А., Игнатюк А. В., Лунева Л. А., Чавыр В. С., Шнайдер Н. А. Анализ возможности импортозамещения противоэпилептических препаратов в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):117–124. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-117-124>. EDN: OVPJHW.

Поступила: 24.04.2024. В доработанном виде: 12.05.2024. Принята к печати: 17.06.2024. Опубликовано: 25.06.2024.

Possibility analysis of antiepileptic drugs import substitution in the Russian Federation

© Elena N. Bochanova¹, Sergey D. Gusev¹, Dmitriy A. Zhuravlev¹, Anna V. Ignatyuk¹,
Lyudmila A. Luneva¹, Vera S. Chavyr¹, Natalia A. Shnyder^{1,2}

¹ — Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

² — Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Medical Research Centre
for Psychiatry and Neurology

Abstract. Relevance. Epilepsy is a common chronic disease of the nervous system that can be treated rationally, ensuring the possibility of remission in most patients. The availability of antiepileptic drugs (AEDs) for patients with epilepsy is an important characteristic for achieving a long and quality life. Domestic AED production in the Russian Federation guarantees accessible medicinal assistance.

Objective. Assessment of the AED import substitution level in the Russian Federation.

Methods. The assessment is based on an analysis of the State Register of Medicines (SRM), the list of vital and essential drugs (VED) for 2023, and the clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Epilepsy and status epilepticus in adults and children”.

Results. Currently, the SRM registers 27 international non-proprietary names of AEDs, 101 trade names, mainly in the form of oral dosage forms, and 1,355 nomenclature items. All AEDs are prescription drugs. Generally, 70.6% of AED manufacturers are domestic. In 2020, the share of manufacturers from the Russian Federation increased by 20%. However, only 14.2% of the substances are directly produced in the Russian Federation. A high 100% level of import substitution is available only for first-generation antiepileptic drugs, and for third-generation drugs it remains at 43%. Import substitution of antiepileptic drug substances stays significantly low — 75% — 47.5% — 14% for antiepileptic drugs of I — II — III generations, respectively.

Conclusion. The level of import substitution of modern AEDs for generations II–III should be increased to improve the efficiency and safety of epilepsy therapy.

Keywords: epilepsy; antiepileptic drugs; import substitution

For citation: Bochanova EN, Gusev SD, Zhuravlev DA, Ignatyuk AV, Luneva LA, Chavyr VS, Shnayder NA. Possibility analysis of antiepileptic drugs import substitution in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(2):117–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-117-124>. EDN: OVPJHW.

Received: 24.04.2024. **Revision received:** 12.05.2024. **Accepted:** 17.06.2024. **Published:** 25.06.2024.

Введение / Introduction

Эпилепсия — это хроническое заболевание нервной системы, одна из наиболее распространённых медико-социальных проблем здравоохранения. По данным Европейской комиссии по эпилепсии, этим заболеванием страдает около 50 млн человек, или 0,5–1% населения мира; не менее одного припадка в течение жизни переносят 5% населения; у 20–30% людей, страдающих эпилепсией, заболевание является пожизненным. В России, по данным Министерства здравоохранения РФ, эпилепсия встречается с частотой от 1,1 до 8,9 случаев на 1 тыс. человек [1]. При этом эпилепсия — одно из немногих хронических заболеваний, при котором достижение ремиссии возможно в 60–75% случаев рационального лечения [2]. Доступность ЛП для пациентов, страдающих эпилепсией, является важным условием их качественной и продолжительной жизни.

Экономические санкции против Российской Федерации (РФ) могут привести к сбоям поставок лекарственных препаратов (ЛП) в Россию. Несмотря на то, что санкции не распространяются на лекарства, доставку затрудняют банковские и судоходные ограничения [3]. Поэтому наличие собственного производства ЛП в РФ является вопросом обеспечения национальной безопасности [4, 5]. Курс на локализацию производства и импортозамещение критически важных лекарств был определён в программе «Фарма-2020» и затем продолжен в программе «Фарма-2030» [6]. Одним из ключевых ориентиров для работы по развитию производства ЛП является перечень стратегически значимых лекарственных средств (СЗЛС), утверждённый распоряжением пра-

вительства РФ [7]. Импортозамещение заключается не только в выпуске на территории РФ эффективных и безопасных аналогов иностранных препаратов, но и в наличии в России производства собственных субстанций для них.

Учитывая высокую социальную и клиническую значимость лекарственного обеспечения, изучение и анализ возможности импортозамещения противоэpileптических препаратов (ПЭП) в РФ является актуальным. Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования была оценка уровня импортозамещения ПЭП в Российской Федерации.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведён анализ Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) [8], перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) за 2023 год [9], клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» [10].

Результаты / Results

В настоящее время в ГРЛС зарегистрировано 27 международных непатентованных наименований (МНН) ПЭП, 101 торговое наименование, 1355 номенклатурных позиций. Все ПЭП являются препаратами рецептурного отпуска.

В РФ зарегистрированы ПЭП в основном в виде пероральных лекарственных форм выпуска (рис. 1).

Последовательное выведение на рынок ПЭП, основанное на результатах фундаментальных и клинических исследований, условно разделило ПЭП на

3 поколения: первое (1912–1990 гг.), второе (1990–1999 гг.) и третье (с 2000 г. по настоящее время) [2, 11] (табл. 1). ПЭП третьего поколения имеют ряд преимуществ, включающих лучшую переносимость,

меньшую выраженность побочных эффектов, меньшее количество лекарственных взаимодействий и улучшенный фармакокинетический профиль по сравнению с ПЭП первого и второго поколений [12].

Таблица 1

Структура ПЭП по поколениям

Table 1

AEDs structure by generation

I поколение	II поколение	III поколение
Ацетазоламид	Габапентин	Бриварацетам
Бензобарбитал	Зонисамид	Вигабатрин
Бромизовал + Кальция глюконат + Кофеин + Папаверин + Фенобарбитал (Паглюферал)	Ламотриджин	Лакосамид
Вальпроевая кислота	Леветирацетам	Перампанел
Диазепам	Окскарбазепин	Руфинамид
Карбамазепин	Прегабалин	Фенозановая кислота
Клобазам	Примидон	Эсликарбазепин
Клоназепам	Топирамат	
Мидазолам		
Фенитоин		
Фенобарбитал		
Этосуксимид		

Обсуждение / Discussion

ПЭП I поколения. Все 12 МНН (100%) производятся в РФ. Количество отечественных производителей: 2 (паглюферал, фенитоин), 3 (ацетазоламид, диазепам), 4 (бензобарбитал), 6 (вальпроевая кислота (ВК), 7 (фенобарбитал), 13 (карбамазепин), при производстве используются отечественные фармацевтические субстанции. Производство препаратов клоба-

зам, клоназепам, мидазолам осуществляется только одним производителем на основании импортных фармацевтических субстанций. То есть, только 75% ПЭП I поколения производится в РФ из отечественных фармацевтических субстанций (см. рис. 1).

Зарегистрировано в РФ также 8 ПЭП I поколения зарубежного производства (ацетазоламид, ВК, диазепам, карбамазепин, клобазам, клоназепам, мидазолам, этосуксимид), наибольшее количество производителей — 8 зарегистрировано для препаратов ВК.

ПЭП II поколения. Из 8 ПЭП II поколения в РФ производится 7 (87,5%), при этом отечественные фармацевтические субстанции используются только для производства 3 препаратов (габапентин, окскарбазепин, прегабалин) — 37,5% (см. рис. 1).

Зарегистрировано в РФ 7 ПЭП II поколения зарубежного производства, наибольшее количество производителей зарегистрировано для препаратов габапентин — 6, леветирацетам — 7.

ПЭП III поколения. Из 7 ПЭП III поколения производятся в РФ только 3 (43%) — это препараты вигабатрина, лакосамида, фенозановой кислоты. Из



Рис. 1. Лекарственные формы противоэпилептических препаратов, зарегистрированные в РФ (%)
Fig. 1. Dosage forms of AEDs registered in the Russian Federation (%)

отечественных фармацевтических субстанций производятся только препараты фенозановой кислоты. Таким образом, только 14% ПЭП 3 поколения производится в РФ из отечественных фармацевтических субстанций (см. рис. 2).

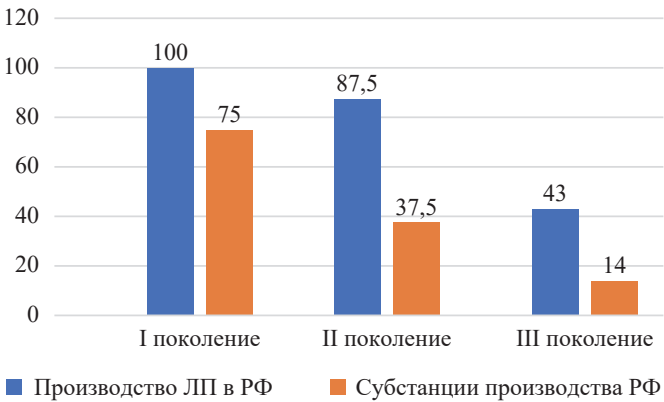


Рис. 2. Доля противоэпилептических препаратов производства РФ и противоэпилептических препаратов, производимых из фармацевтических субстанций российского производства
Fig. 2. Share of AEDs produced in the Russian Federation and AEDs produced from pharmaceutical substances produced in Russia

Такие ПЭП III поколения, как бриварацетам, перампанел, руфинамид, эсликарбазепин зарегистрированы в РФ только как препараты зарубежных производителей.

В целом, 70,6% производителей ПЭП являются отечественными. При этом только 14,2% производят субстанции непосредственно в РФ. К основным компаниям, имеющим собственное производство субстанций, относятся АО «Усолье-Сибирский химфармзавод», ООО «ФармМентал групп», ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», АО «Татхимфармпрепараты». Основным зарубежным производителем субстанций отечественных ПЭП является Индия (см. рис. 3).

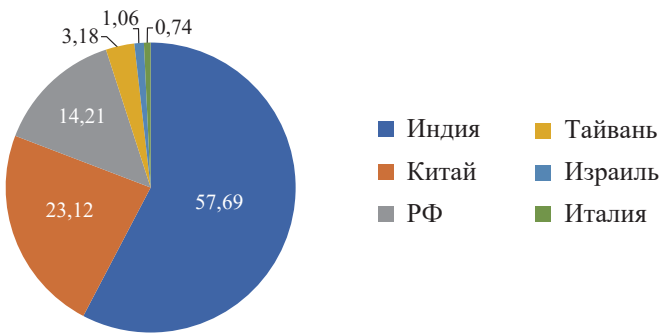


Рис. 3. Доля производителей субстанций отечественных противоэпилептических препаратов (%)
Fig. 3. Share of producers of domestic AED substances (%)

Анализ производителей показал, что по сравнению с 2020 годом [2] доля производителей из Российской Федерации увеличилась на 20%, тогда как производители из стран Европы, в основном, существенно уменьшили либо прекратили производство на территории РФ (табл. 2).

Таблица 2
**Рейтинг стран-производителей
противоэпилептических препаратов**
Table 2
Rating of countries producing AEDs

Страна-производитель	2020 г.	2023 г.
РФ	49,8%	70,6%
Индия	10,8%	9,6%
Германия	2,8%	5,8%
Польша	3,6%	3,7%
Соединённое Королевство	2,6%	1,6%
Италия	1,2%	1,5%
Франция	4,4%	1,3%
Бельгия	4,2%	0,9%
Венгрия	2,6%	0,8%
Хорватия	1,8%	0,7%
Австрия	0%	0,5%
Кипр	1,2%	0,4%
Пуэрто-Рико	0%	0,4%
Турция	0%	0,4%
Япония	0%	0,4%
США	3,4%	0,4%
Португалия	0%	0,3%
Северная Македония	2,4%	0,3%
Беларусь	0%	0,2%
Испания	0%	0,1%
Румыния	0%	0,1%
Израиль	5,2%	0%
Исландия	1,4%	0%
Словения	1%	0%
Швейцария	0,8%	0%
Чехия	0,8%	0%

Анализ нормативных документов показал, что в клинические рекомендации по лечению эпилепсии входит 10 из 12 ПЭП I поколения (83,3%), все 8 ПЭП II поколения (100%), 5 из 7 ПЭП III поколения (71,4%). В перечень ЖНВЛП включены 10 из 12 ПЭП I поколения (83,3%), 4 ПЭП II поколения (50%), 3 из 7 ПЭП III поколения (43%) (см. рис. 4).

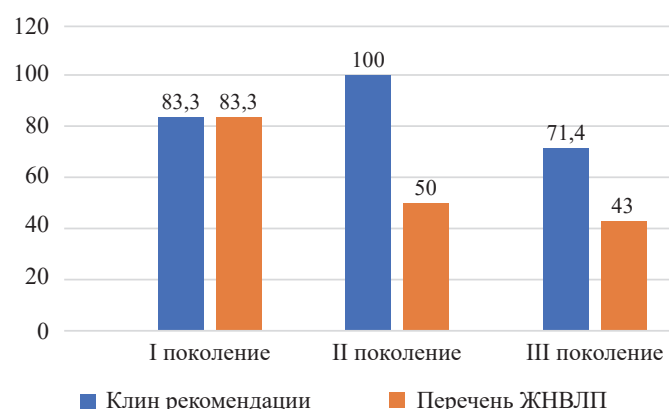


Рис. 4. Доля противоэпилептических препаратов, входящих в клинические рекомендации и перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов
Fig. 4. Proportion of AEDs included in clinical recommendations and the list of vital and essential drugs

Перечень ЖНВЛП — это перечень лекарственных препаратов, утверждаемый Правительством Российской Федерации в целях государственного регулирования цен на лекарственные средства. При оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий (в т.ч. и по программе обязательного медицинского страхования) обеспечение граждан осуществляется лекарственными препаратами для медицинского применения, включёнными в перечень ЖНВЛП [13]. Закупить иные медикаменты можно, если клиническими рекомендациями или

стандартами оказания медицинской помощи определена необходимость применения лекарственных препаратов, которые на текущий момент не включены в актуальный перечень ЖНВЛП. Назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в стандарты и перечень ЖНВЛП, допускается в случае наличия медицинских показаний, но только по решению врачебной комиссии (ВК), которое фиксируется в медицинских документах больного и журнале ВК. При этом необходимо отметить, что на такие ЛП не распространяется государственное регулирование цен. От общего количества ПЭП только 17 МНН (63%) включены в перечень ЖНВЛП.

Закключение / Conclusion

Таким образом, анализ показал, что в РФ уровень импортозамещения ПЭП составляет, в целом, более 70%. Но высокий 100%-й уровень импортозамещения имеется только для ПЭП I поколения, а для современных ПЭП III поколения составляет только 43%. Импортозамещение в области субстанций ПЭП находится на существенно более низком уровне — 75% — 47,5% — 14% для ПЭП I–II — III поколений соответственно.

Особое внимание необходимо обратить на такие ПЭП III поколения, как бриварацетам, перампанел, руфинамид, эсликарбазепин, субстанции и готовые лекарственные препараты, которые не производятся в РФ. Препараты признаны превосходящими по безопасности и эффективности ранее известные ПЭП первого и второго поколений, а различия препаратов по механизму действия, фармакокинетическим свойствам, эффективности и профилю побочных эффектов обеспечивают возможность персонифицированного подхода к лечению пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. *Бочанова Е. Н.* — формирование концепции работы, контроль написания материала, редактирование текста, критический пересмотр содержания, координация работы соавторов, утверждение финального варианта материала, *Гусев С. Д.* — редактирование текста, критический пересмотр содержания, утверждение финального варианта материала, *Журавлев Д. А.* — сбор и обработка материала, написание текста рукописи, работа с замечаниями, оформление финального варианта текста; *Игнатюк А. В., Лунева Л. А., Чавыр В. С.* — сбор и обработка материала, критический анализ содержания; *Шнайдер Н. А.* — редактирование текста рукописи, оформление финального варианта текста, утверждение финального варианта материала.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бочанова Елена Николаевна — д. м. н., доцент, зав. кафедрой микробиологии имени доцента Б. М. Зельмановича; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: bochanova@list.ru

ORCID ID: [0000-0003-4371-2342](https://orcid.org/0000-0003-4371-2342)

РИНЦ SPIN-код: 2572-0525

Гусев Сергей Дмитриевич — к. м. н., доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация

ORCID ID: [0000-0002-9930-4834](https://orcid.org/0000-0002-9930-4834)

РИНЦ SPIN-код: 4161-6965

Журавлев Дмитрий Александрович — старший преподаватель кафедры фармации с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация

ORCID ID: [0000-0002-9372-1565](https://orcid.org/0000-0002-9372-1565)

РИНЦ SPIN-код: 4982-8298

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship. *Bochanova EN* — formation of the concept of the work, control of the writing of the material, text editing, critical revision of the content, coordination of the work of co-authors, approval of the final version of the material; *Gusev SD* — text editing, critical revision of content, approval of the final version of the material, *Zhuravlev DA* — collection and processing of material, writing the text of the manuscript, working with comments, designing the final version of the text; *Ignatyuk AV, Luneva LA, Chavyr VS* — collection and processing of material, critical analysis of the content, *Shnayder NA* — editing the text of the manuscript, designing the final version of the text, approving the final version of the material.

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Bochanova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of microbiology named after B. M. Zelmanovich; Associate Professor of the of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: bochanova@list.ru

ORCID ID: [0000-0003-4371-2342](https://orcid.org/0000-0003-4371-2342)

RSCI SPIN code: 2572-0525

Sergey D. Gusev — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of medical cybernetics and computer science Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

ORCID ID: [0000-0002-9930-4834](https://orcid.org/0000-0002-9930-4834)

RSCI SPIN code: 4161-6965

Dmitriy A. Zhuravlev — senior lecturer at the Department of Pharmacy with postgraduate education course Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

ORCID ID: [0000-0002-9372-1565](https://orcid.org/0000-0002-9372-1565)

RSCI SPIN code: 4982-8298

Игнатюк Анна Владимировна — старший преподаватель кафедры фармации с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация
ORCID ID: [0000-0003-4419-0953](https://orcid.org/0000-0003-4419-0953)
РИНЦ SPIN-код: 8184–2672

Лунева Людмила Анатольевна — старший преподаватель кафедры фармации с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация
ORCID ID: [0000-0003-1623-2634](https://orcid.org/0000-0003-1623-2634)
РИНЦ SPIN-код: 3803–2676

Чавыр Вера Сергеевна — старший преподаватель кафедры фармации с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация
ORCID ID: [0000-0002-8196-6960](https://orcid.org/0000-0002-8196-6960)
РИНЦ SPIN-код: 7344–6704

Шнайдер Наталья Алексеевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник Центра персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: [0000-0002-2840-837X](https://orcid.org/0000-0002-2840-837X)
РИНЦ SPIN-код: 6517–0279

Anna V. Ignatyuk — senior lecturer at the Department of Pharmacy with postgraduate education course Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation
ORCID ID: [0000-0003-4419-0953](https://orcid.org/0000-0003-4419-0953)
RSCI SPIN code: 8184–2672

Lyudmila A. Luneva — senior lecturer at the Department of Pharmacy with postgraduate education course Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation
ORCID ID: [0000-0003-1623-2634](https://orcid.org/0000-0003-1623-2634)
RSCI SPIN code: 3803–2676

Vera S. Chavyr
senior lecturer at the Department of Pharmacy with postgraduate education course Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation
ORCID ID: [0000-0002-8196-6960](https://orcid.org/0000-0002-8196-6960)
RSCI SPIN code: 7344–6704

Natalia A. Shnayder — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation; Leading Researcher Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: [0000-0002-2840-837X](https://orcid.org/0000-0002-2840-837X)
RSCI SPIN code: 6517–0279

Список литературы / References

1. Резолюция круглого стола с участием экспертов в области лечения эпилепсии и руководителей министерств и комитетов здравоохранения (Ленинградской области, Иркутской области, Омской области, Самарской области, Архангельской области, Тюменской области и Хабаровского края) в рамках Всероссийской медико-социальной программы «Внимание – эпилепсия!». *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9(4):103–104. [Resolution of the round table discussion with experts in epilepsy and health ministry executives (from the Khabarovsk region, the Leningrad region, the Samara region, the Irkutsk region, and the Tyumen region) on the All-Russian medical and social project "Attention – epilepsy!". *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017;9(4):103–104. (In Russ.)].
2. Романов А.С., Шарахова Е.Ф. Маркетинговые исследования национального рынка противосудорожных препаратов. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;(4):48–60. [Romanov A.S., Sharakhova E.F. Marketing research of the national antiepileptic drug market. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;(4):48–60.] doi: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-48-60.
3. Сергей Тепляков. Поставщики предупредили о возможных сбоях поставок импортных лекарств. [Sergey Teplyakov. Suppliers have warned of possible disruptions in the supply of imported drugs. (in Russian).] URL: <https://www.forbes.ru/biznes/457865-postavshiki-predupredili-o-vozmozhnyh-sboah-postavok-importnyh-lekarstv> (дата обращения: 24 февраля 2024 г.).
4. Дзанаева А.В., Омеляновский В.В., Кагермазова С.А. Принципы импортозамещения лекарственных препаратов. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2015;8(2):38–42. [Dzaneva A.V., Omel'yanovskii V.V., Kagermazova S.A. Principles of import substitution regarding drugs. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2015;8(2):38–42. (In Russ.)] DOI: doi: 10.17749/2070-4909.2015.8.2.038-042.

5. Тельнова ЕА. Об уровнях, характеризующих систему доступности лекарственных препаратов. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2016;(4):83-94. [Telnova EA. On the level of describing a system of affordable drugs. *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2016;(4):83-94. (In Russ.)].
6. Распоряжение Правительства РФ от 7 июня 2023 г. № 1495-р «О Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 г.» [Order of the Government of the Russian Federation of June 7, 2023 No. 1495-r "On the Strategy for the Development of the Pharmaceutical Industry of the Russian Federation for the Period until 2030" (In Russ.)] URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406959554/> (дата обращения: 11 марта 2024 г.).
7. Распоряжение Правительства РФ от 06.07.2010 № 1141-р (ред. от 01.08.2020) «Об утверждении перечня стратегически значимых лекарственных средств» [Order of the Government of the Russian Federation dated July 6, 2010 No. 1141-r (as amended on August 1, 2020) "On approval of the list of strategically important medicines" (In Russ.)] URL: <https://base.garant.ru/12177114/> (дата обращения: 11 марта 2024 г.).
8. Государственный реестр лекарственных средств. [State register of medicines (In Russ.)] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 24 февраля 2024 г.).
9. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 09.06.2023) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [Order of the Government of the Russian Federation dated October 12, 2019 No. 2406-r (as amended on June 09, 2023) "On approval of the list of vital and essential drugs, as well as lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs necessary for the provision of medical care" (In Russ.)] URL: <https://base.garant.ru/72861778/> (дата обращения: 11 марта 2024 г.).
10. Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» (одобрены Минздравом России) [Clinical guidelines "Epilepsy and status epilepticus in adults and children" (In Russ.)] // СПС КонсультантПлюс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_424695/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/ (дата обращения: 24 февраля 2024 г.).
11. Липатова ЛВ. Клиническое значение фармакокинетического профиля АЭП третьего поколения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018;20(3S):143-144. [Lipatova LV. Klinicheskoe znachenie farmakokineticheskogo profilya AEP tret'ego pokoleniya. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;20(3S):143-144. (In Russ.)].
12. Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Громова О.А., Сардарян И.С. Антиэпилептические препараты третьего поколения: механизм действия, фармакокинетика, взаимодействие и применение в детском возрасте. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2023;15(2):160-170. [Tadtaeva Z.G., Galustyan A.N., Gromova O.A., Sardaryan I.S. Third generation antiepileptic drugs: mechanism of action, pharmacokinetics, interaction and use in childhood. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2023;15(2):160-170. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.149>.
13. Письмо Минздрава России от 20 марта 2023 г. № 31-2/И/2-2076 «О направлении разъяснений по оплате случаев оказания медицинской помощи с использованием отдельных лекарственных препаратов, не включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденный распоряжением Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р». [Letter of the Ministry of Health of Russia dated March 20, 2023 No. 31-2/I/2-2076 "On sending clarifications on payment for cases of medical care using certain drugs not included in the list of vital and essential drugs for medical use, approved by order of the Government of the Russian Federation dated October 12, 2019 N 2406-r. (In Russ.)].



Исследование функциональной остаточной ёмкости лёгких методом вымывания азота при множественном дыхании и методом диффузионной способности лёгких у больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью лёгких

© Михайловичева А. И., Смирнов В. В., Носенко Н. С.

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА» Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. В статье рассматривается использование методов вымывания азота и диффузионной способности лёгких для оценки функциональной ёмкости лёгких (ФОЕ) у больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ).

Цель исследования. Сравнительная оценка значений показателя ФОЕ, измеренная методом диффузионного теста и методом вымывания азота при множественном дыхании.

Материалы и методы. Проводили наблюдательное поперечное исследование. Были проанализированы результаты обследования двух групп пациентов. Группа 1: включала 30 пациентов БА 3–4 степени тяжести — 13 мужчин (43,4%) и 17 женщин (56,6%); средний возраст составлял $50,6 \pm 4,3$ года в стадии стихающего обострения. Группа 2: включала 30 пациентов с ХОБЛ среднетяжёлого течения — 13 мужчин (43,4%) и 17 женщин (56,6%), средний возраст составлял $50,6 \pm 4,3$ года. Измерение функциональной остаточной ёмкости лёгких проводили методом вымывания азота (ВМД) и методом измерения диффузионной способности лёгких. Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для оценки согласованности результатов измерения ФОЕ, полученных двумя разными методами, использовали метод Бланда — Алтмана.

Результаты. Обследованы 2 группы пациентов: первая группа — 30 пациентов с БА 3–4 степени тяжести; вторая группа — 30 пациентов с ХОБЛ. При статистическом анализе двух разных методов не было выявлено статистической разницы в значениях ФОЕ при использовании метода вымывания азота и диффузионной способности лёгких. Аналогичный статистический результат показал метод Бланда-Алтмана.

Заключение. Измерение ФОЕ у пациентов с БА и ХОБЛ может быть равнозначно измерено как методом диффузионной способности лёгких, так и методом вымывания азота при множественном дыхании.

Ключевые слова: функциональная диагностика; вымывание азота; диффузионная способность лёгких; бронхиальная астма; хроническая обструктивная болезнь лёгких; функциональная остаточная ёмкость лёгких

Для цитирования: Михайловичева А. И., Смирнов В. В., Носенко Н. С. Исследование функциональной остаточной ёмкости лёгких методом вымывания азота при множественном дыхании и методом диффузионной способности лёгких у больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью лёгких. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):125–132. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-125-132>. EDN: FLATDM.

Поступила: 25.03.2024. В доработанном виде: 11.04.2024. Принята к печати: 29.04.2024. Опубликовано: 25.06.2024.

Study of the functional residual capacity of the lungs caused by nitrogen leaching during multiple respirations and the diffusion capacity of the lungs in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

© Anna I. Mikhailovicheva, Vladimir V. Smirnov, Natalia S. Nosenko

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA,
Moscow, Russian Federation

Abstract. Relevance. This article discusses the use of nitrogen depletion and lung diffusivity measurements to assess functional lung capacity (FLC) in patients with bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

The purpose. Comparative assessment of FRC values measured using diffusion tests and nitrogen-leaching methods during multiple respirations.

Material and methods. An observational cross-sectional study was conducted. The examination results of the two groups were compared. Group 1: included 30 patients with BA of 3–4 severity — 13 men (43.4%) and 17 women (56.6%); the average age was 50.6 ± 4.3 years at the stage of subsiding exacerbation. Group 2: included 30 patients with moderate COPD — 13 men (43.4%) and 17 women (56.6%), average age was 50.6 ± 4.3 years. The functional residual capacity of the lungs was determined using the multiple-breath nitrogen washout method, whereas the diffusion capacity of the lungs. The statistical analysis and visualization of the obtained data were performed using the statistical computing environment R 4.3.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Differences were considered statistically significant at a $p < 0.05$. The Bland — Altman method was used to assess the consistency of the FRC measurements obtained from the two methods.

Results. Two groups of patients were examined: first group — 30 patients with BA of 3–4 severity; second group — 30 patients with COPD. When statistically analyzed between the two methods, no significant differences were observed in the FRC values using the nitrogen washout method and lung diffusivity. The Bland-Altman method produced similar statistical results.

Conclusion. Measurement of FRC in patients with asthma and COPD can be performed using both lung diffusivity and multiple-breath nitrogen washout methods.

Keywords: functional diagnostics; nitrogen leaching; diffusion capacity of the lungs; bronchial asthma; chronic obstructive pulmonary disease; functional residual capacity of the lungs

For citation: Mikhailovicheva AI, Smirnov VV, Nosenko NS. Study of the functional residual capacity of the lungs caused by nitrogen leaching during multiple respirations and the diffusion capacity of the lungs in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(2):125-132. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-125-132>. EDN: FLATDM.

Received: 25.03.2024. **Revision received:** 11.04.2024. **Accepted:** 29.04.2024. **Published:** 25.06.2024.

Актуальность / Relevance

Функциональная остаточная ёмкость лёгких (ФОЕ) — это объём, остающийся в лёгких после спокойного выдоха. У здорового человека этот объём составляет около 3 литров. Особенностью ФОЕ является сохранение баланса между эластичностью лёгочной ткани и напряжением грудной клетки в процессе дыхания. Таким образом, ФОЕ уникален тем, что он одновременно является и объёмом, и связан непосредственно с двумя структурами дыхания [1].

ФОЕ — это количество воздуха в лёгких человека в самой низкой точке дыхательного объёма (ДО), где дыхательный объём — это объём воздуха, который человек обычно вдыхает и выдыхает. Очевидно, ФОЕ — это объём лёгких, состоящий из суммы нескольких лёгочных объёмов, поэтому его нельзя измерить напрямую с помощью спирометрии, его необходимо рассчитать, т.к. ФОЕ представляет собой комбинацию резервного объёма выдоха ($PO_{\text{выд}}$) и остаточного объёма лёгких (ООЛ). Остаточный объём — это количество воздуха, остающегося в лёгких после максимального выдоха [2]. Остаточный объём никогда не может быть выдохнут; таким образом, его нельзя измерить с помощью спирометрии, именно оставшийся воздух в лёгких не позволяет альвеолам сомкнуться. Резервный объём выдоха ($PO_{\text{выд}}$) — это количество воздуха, которое может быть выдохнуто с усилием

после пассивного выдоха. Следовательно, ФОЕ может быть представлен в виде уравнения [3–5]:

$$\text{ФОЕ} = \text{ООЛ} + \text{PO}_{\text{выд}}$$

Уменьшение объёма лёгких приводят к снижению ФОЕ, что приводит к уменьшению напряжения альвеол и сужению дыхательных путей, а это в свою очередь приводит к увеличению их сопротивления, и дальнейшее снижение ФОЕ может в конечном счёте привести к образованию шунтов и ателектазов. Кроме этого, ФОЕ создаёт запас кислорода, т.к. остаточный объём воздуха в лёгких обеспечивает кислородный обмен, и этот запас кислорода и ФОЕ очень важны, например, при анестезиологических манипуляциях. Но кроме, снижения ФОЕ, есть патологические состояния, повышающие уровень ФОЕ. Из-за снижения эластичности и упругости лёгочной ткани увеличивается значение ФОЕ, к таким заболеваниям сопровождающимся изменениями эластичности лёгочной ткани можно отнести эмфизему.

Функциональная остаточная ёмкость лёгких может быть измерена при помощи различных тестов. Традиционным стандартизированным методом измерения ФОЕ является бодиплетизмография. Метод вымывания азота при множественном дыхании (ВМД) является альтернативным тестом для определения ФОЕ. Кроме метода ВМД существует ещё один вариант измерения ФОЕ — метод диффузионной

способности лёгких, хотя измерение ФОЕ является не основной задачей данного метода [6].

Цель исследования / The purpose

Целью исследования была сравнительная оценка значений показателя ФОЕ, измеренного методом диффузионного теста и методом вымывания азота при множественном дыхании у больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью лёгких.

Материалы и методы / Materials and methods

Проводили наблюдательное поперечное исследование. Были проанализированы результаты обследования двух групп пациентов.

Группа 1: включала 30 пациентов БА 3–4 степени тяжести — 13 мужчин (43,4%) и 17 женщин (56,6%); средний возраст составлял $50,6 \pm 4,3$ года в стадии стихающего обострения.

Группа 2: включала 30 пациентов с ХОБЛ средне-тяжёлого течения — 13 мужчин (43,4%) и 17 женщин (56,6%), средний возраст составлял $50,6 \pm 4,3$ года.

Измерение функциональной остаточной ёмкости лёгких проводили методом ВМД и методом измерения диффузионной способности лёгких. Исследование проводили с помощью диагностической системы Power Cube Diffusion HansHorn (Германия) 2022 г. выпуска. Все диагностические процедуры были выполнены в один и тот же день, одним и тем же врачом. Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение исследования.

Диффузионный тест проводили методом однократного вдоха газовой смеси, содержащей 0,25% монооксида углерода (CO), 18% гелия (He), 19% кислорода (O_2) и 62,75% азота (N_2), с задержкой дыхания и коррекцией полученных данных по уровню гемоглобина (D LCOc). Диффузионный тест проводился в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (англ. American Thoracic Society; ATS) и Европейского респираторного общества (англ. European Respiratory Society; ERS) в 2017 г. [7]. Должные значения параметров исследования были рассчитаны в соответствии с рекомендациями стандарта ATS/ERS, 2022 г. [8].

Исследование равномерности лёгочной вентиляции проводили методом ВМД согласно рекомендациям ATS/ERS 2013 г. [7]. Для каждого пациента регистрировали среднее значение не менее 3 повторных технически удовлетворительных измерений (разброс значений которых был менее 5%) [9].

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для категориальных переменных и медианы (нижний квартиль (Q1); верхний квартиль (Q3)) для количественных. Проверка данных на нормальность распределения признака показала отсутствие нормальности распределения. Для сравнения групп в отношении количественных показателей использовался тест Манна-Уитни, в отношении категориальных — точный тест Фишера. Для сравнения показателей в динамике (сравнения парных выборок) использовались тест Вилкоксона и тест Мак-Немара в случае количественных и категориальных переменных, соответственно. Для сравнения количественных показателей с константой использовался одновыборочный тест Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для оценки согласованности результатов измерения ФОЕ, полученных двумя разными методами, использовали метод Бланда — Альтмана.

Результаты / Results

Среди пациентов с БА статистически значимых отличий между оценками ФОЕ (%), полученными с использованием диффузионного теста и метода вымывания азота выявлено не было (медианная разница составила -2% (-13% ; $9,8\%$), $p = 0,681$) (рис. 1). Также не было выявлено статистически значимых отличий между оценками ФОЕ (л), полученными с использованием этих методов (медианная разница составила $-0,06$ ($-0,38$; $0,38$) л, $p = 0,837$) (рис. 2).

При использовании статистического анализа Бланда-Альтмана, было зарегистрировано смещение (систематический компонент разницы между методами) значений ФОЕ (%), полученных с использованием метода вымывания азота относительно диффузионного теста, и составило $2,1\%$ [95% ДИ: $-9,5$; $13,7$], нижняя и верхняя границы согласованности (случайный компонент разницы между методами) составили $-60,1\%$ [95% ДИ: $-80,3$; -40] и $64,3\%$ [95% ДИ: $44,2$; $84,5$], соответственно. Смещение оценок ФОЕ (л), полученных с использованием метода вымывания азота относительно диффузионного теста, составило $0,1$ л [95% ДИ: $-0,24$; $0,43$], нижняя и верхняя границы согласованности составили $-1,7$ л [95% ДИ: $-2,28$; $-1,12$] и $1,89$ л [95% ДИ: $1,31$; $2,48$], соответственно.

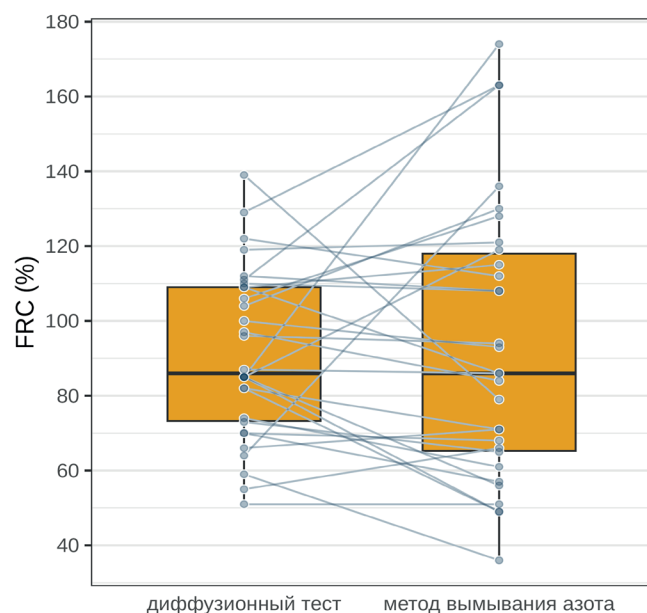


Рис. 1. Оценки ФОЕ (%) к должному с использованием диффузионного теста и метода вымывания азота у пациентов с бронхиальной астмой

Fig. 1. Estimates of FRC (%) to predicted using the diffusion test and the nitrogen washout method in patients with bronchial asthma

Примечание: линии указывают на значения показателей у конкретных пациентов

Note: lines indicate patient-specific values

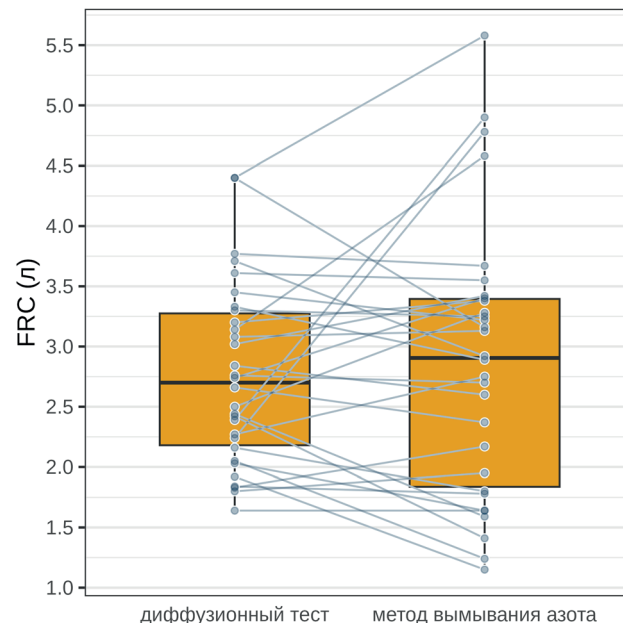


Рис. 2. Оценки ФОЕ (л) к должному с использованием диффузионного теста и метода вымывания азота у пациентов с бронхиальной астмой

Fig. 2. Estimates of FRC (L) to be expected using the diffusion test and the nitrogen washout method in patients with bronchial asthma

Примечание: линии указывают на значения показателей у конкретных пациентов

Note: lines indicate patient-specific values

Результаты анализа согласованности (метод Бланда-Альтмана) измерений ФОЕ
с использованием диффузионного теста и методам вымывания азота

Таблица 1

Consistency analysis results (Bland-Altman method) of FRC measurements
using the diffusion test and nitrogen leaching methods

Table 1

Показатели	Смещение	95% ДИ	Стандартное отклонение	Нижняя граница согласованности	95% ДИ	Верхняя граница согласованности	95% ДИ
ФОЕ (%)	2,1	–9,5; 13,7	31,1	–60,1	–80,3; –40	64,3	44,2; 84,5
ФОЕ (л)	0,1	–0,24; 0,43	0,9	–1,7	–2,28; –1,12	1,89	1,31; 2,48

Таким образом, использовав два статистически разных метода и получив отсутствие какой-либо статистической разницы в результатах, можно предположить, что применение методов вымывания азота и диффузионной способности лёгких может равнозначно использоваться в определении значений показателя ФОЕ у пациентов с БА.

Следующим этапом определения показатели ФОЕ были измерения данного показателя у пациентов с ХОБЛ.

При проведении сравнительного анализа в группе пациентов с ХОБЛ нами не была установлена статистическая разница между значениями ФОЕ,

выраженной в процентах от должного при использовании метода вымывания азота по сравнению с диффузионным тестом, медианная разница составила 6 (–2; 9) процентов от должного ($p = 0,56$) (см. рис. 5). При сравнении значений ФОЕ, выраженных в литрах, также не было установлено статистической разницы между использованием метода вымывания азота и диффузионным тестом, медианная разница составила 0,12 (–0,05; 0,25) л ($p = 0,6$) (см. рис. 6).

В табл. 2 представлены результаты анализа согласованности оценок ФОЕ, полученных с использованием диффузионного теста и методам вымывания

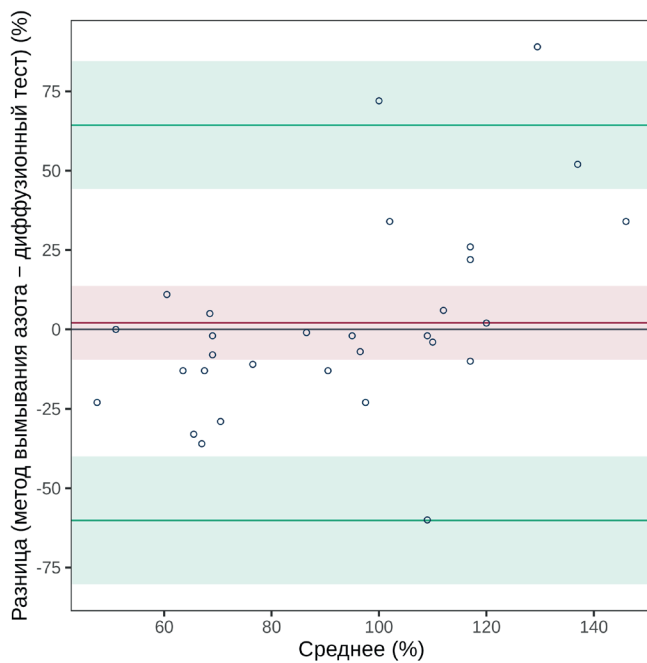


Рис. 3. Анализ Бланда-Альтмана в отношении методов измерения ФОЕ (%)
Fig. 3. Bland-Altman analysis regarding methods for measuring FRC (%)

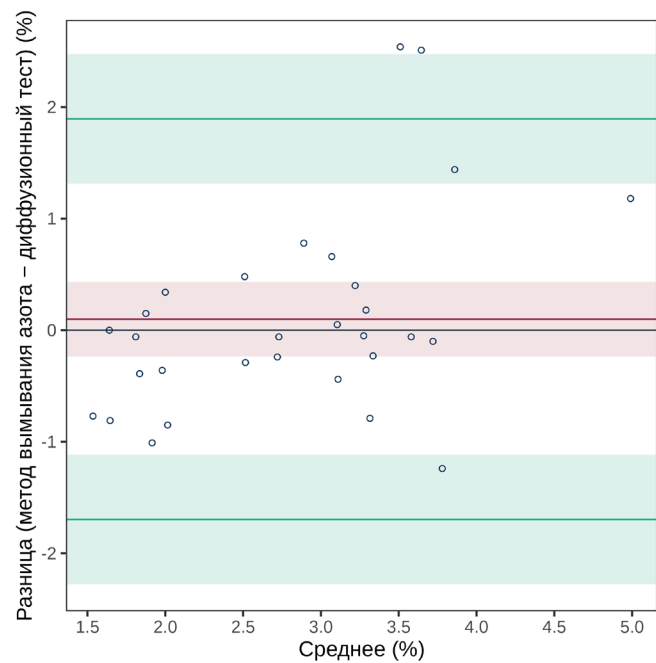


Рис. 4. Анализ Бланда-Альтмана в отношении методов измерения ФОЕ (л)
Fig. 4. Bland-Altman analysis regarding methods for measuring FRC (L)

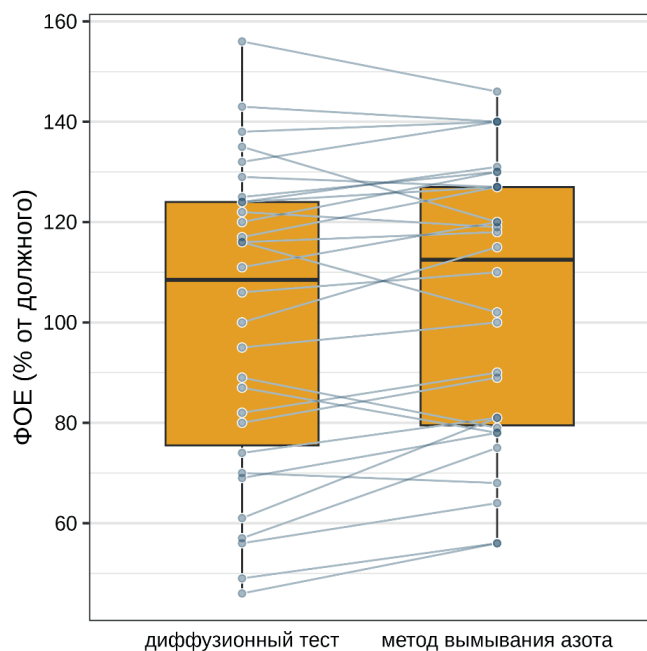


Рис. 5. Оценки ФОЕ (% от должного), с использованием диффузионного теста и методам вымывания азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких
Fig. 5. Estimates of FRC (% predicted) using diffusion tests and nitrogen flushing methods in patients with chronic obstructive pulmonary disease

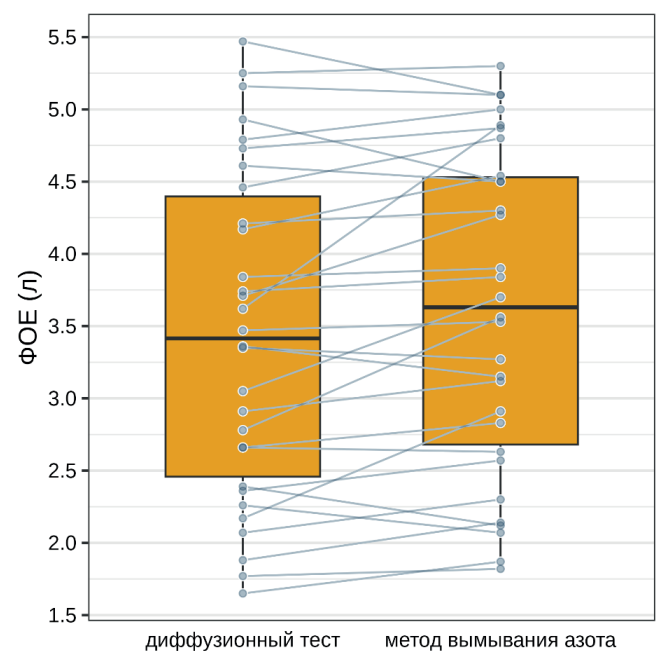


Рис. 6. Оценки ФОЕ (л), с использованием диффузионного теста и методам вымывания азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких
Fig. 6. Estimates of FRC (L) using diffusion tests and nitrogen washout methods in patients with chronic obstructive pulmonary disease

азота, у пациентов с ХОБЛ. Систематический компонент разницы оценки ФОЕ, выраженной в проценте от должного, полученных с использованием метода вымывания азота относительно диффузионного теста составил 3,6 [95% ДИ: 0,31; 6,89] процентов от должного, нижняя и верхняя границы согласованности составили -14% [95% ДИ: -19,7; -8,3] и 21,2% [95% ДИ: 15,5; 26,9] процентов от должного, соответственно. Смещение оценки ФОЕ, выраженной в литрах, полученной с использованием метода вымывания азота относительно диффузионного теста со-

ставляло 0,17 л [95% ДИ: 0,03; 0,3], нижняя и верхняя границы согласованности составили -0,56 л [95% ДИ: -0,79; -0,32] и 0,89 л [95% ДИ: 0,66; 1,12], соответственно.

На основании проведённого анализ можно сделать заключение, о том, что у пациентов с ХОБЛ оценки ФОЕ, полученные с помощью метода вымывания азота смещены в большую сторону по сравнению с оценками, полученными при диффузионном тесте, но при этом оценки двух методов характеризуются похожей вариабельностью.

Таблица 2

Результаты анализа согласованности (метод Бланда-Альтмана) измерений ФОЕ с использованием диффузионного теста и методам вымывания азота

Table 2

Consistency analysis results (Bland-Altman method) of FRC measurements using the diffusion test and nitrogen leaching methods

Показатель	Смещение	95% ДИ	Стандартное отклонение	Нижняя граница согласованности	95% ДИ	Верхняя граница согласованности	95% ДИ
ФОЕ (%)	3,6	0,31; 6,89	8,81	-14	-19,7; -8,3	21,2	15,5; 26,9
ФОЕ (л)	0,17	0,03; 0,3	0,36	-0,56	-0,79; -0,32	0,89	0,66; 1,12

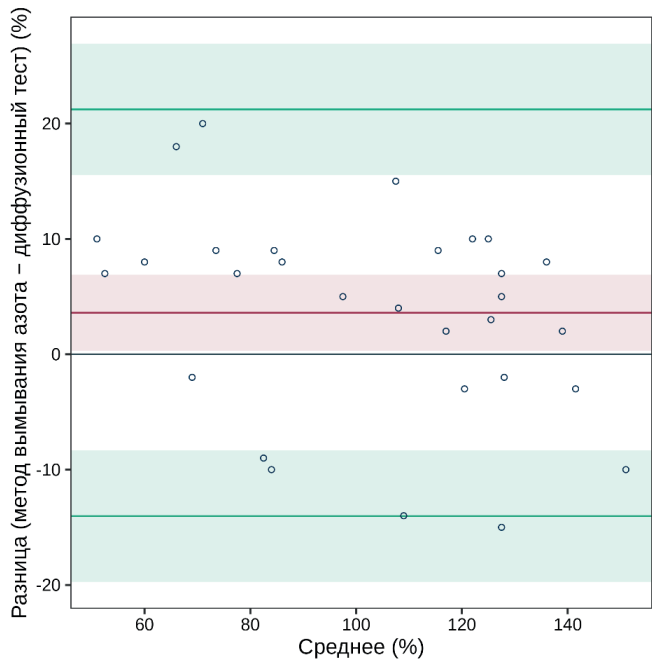


Рис. 7. Анализ Бланда-Альтмана в отношении методов измерения ФОЕ (%)
Fig. 7. Bland-Altman analysis regarding methods for measuring FRC (%)

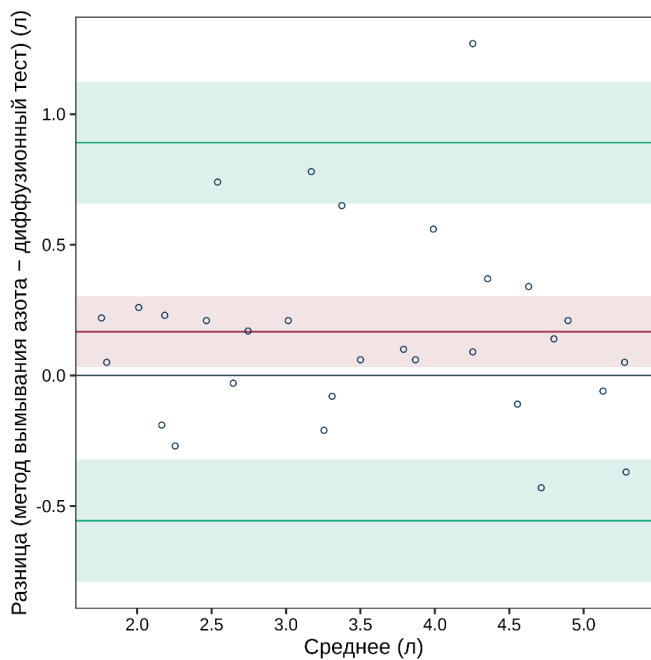


Рис. 8. Анализ Бланда-Альтмана в отношении методов измерения ФОЕ (л)
Fig. 8. Bland-Altman analysis regarding methods for measuring FRC (L)

Обсуждение / Discussions

Хотя в нашем исследовании мы не использовали метод бодиплетизмографии, а проводили измерение ФОЕ двумя другими методами, результаты измерений показали, что при корректном проведении данного исследования с соблюдением клинических рекомендаций, оценка значения ФОЕ возможна при применении обоих методов. Кроме этого, мы проводили исследования на одном диагностическом аппарате, и это снижало диагностическую погрешность, если бы измеряли ФОЕ на разных диагностических оборудованьях, также измерение ФОЕ методом диффузионной способности лёгких не являлось первоочередной задачей при проведении исследования, в рамках которого получилось

оценить данный показатель. Таким образом, создаётся диапазон для сравнительной оценки ФОЕ при использовании диагностических систем, в которых реализованы бодиплетизмография, метод ВМД и диффузионный тест.

Выводы / Conclusions

Измерение ФОЕ у пациентов с БА и ХОБЛ может быть равнозначно измерено как методом изучения диффузионной способности лёгких, так и методом вымывания азота при множественном дыхании.

Измерение ФОЕ у пациентов с БА и ХОБЛ альтернативными методами, не исключает использование «золотого стандарта» измерения ФОЕ — бодиплетизмографии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Елисеева Е. В.* — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; *Манеева Е. С.* — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи; *Переломова О. В.* — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи; *Тыртышникова А. В.* — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи; *Савицкая Д. В.* — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайловичева Анна Игоревна — врач функциональной диагностики, аспирантка 3-го года кафедры внутренних болезней Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: princess_anna_7@mail.ru

РИНЦ SPIN-код: 1503–1221

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Eliseeva EV* — development of the model, analysis and interpretation of results, editing, final approval of the manuscript; *Maneeva ES* — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, design of the article; *Perelomova OV* — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, design of the article; *Tyrtysnikova AV* — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, design of the article; *Savitskaya DV* — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, design of the article.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Anna I. Mikhailovicheva — specialist of functional diagnostics department of Department of Functional and Ultrasound Diagnostics. Federal Scientific Clinical Center of the specialized types of medical care and medical technology» FMBA, Moscow, Russia

Corresponding author

e-mail: princess_anna_7@mail.ru

RSCI SPIN-code: 1503–1221

Смирнов Владимир Вячеславович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА», Москва, Российская Федерация

Носенко Наталья Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА», Москва, Российская Федерация

ORCID: [0000-0001-7071-3741](https://orcid.org/0000-0001-7071-3741)

Vladimir V. Smirnov — MD, Professor, Head of the Department of Therapy of the Academy of Postgraduate Education FMBA, Moscow, Russian Federation

Natalia S. Nosenko — Ph. D., Head of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Federal Scientific Clinical Center of the specialized types of medical care and medical technology FMBA of Russia; Associate Professor of the Department of Radiology and Ultrasound Diagnostics of the Academy of Postgraduate Education FMBA, Moscow, Russian Federation

ORCID: [0000-0001-7071-3741](https://orcid.org/0000-0001-7071-3741)

Список литературы / References

1. Hopkins E, Sharma S. Physiology, Functional Residual Capacity. 2022 Dec 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
2. Lofrese JJ, Tupper C, Denault D, Lappin SL. Physiology, Residual Volume. 2023 Feb 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
3. Ponce MC, Sankari A, Sharma S. Pulmonary Function Tests. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
4. Mosier JM, Hypes CD, Sakles JC. Understanding preoxygenation and apneic oxygenation during intubation in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2017 Feb;43(2):226-228. doi: 10.1007/s00134-016-4426-0.
5. Sharma S, Danckers M, Sanghavi DK, Chakraborty RK. High-Flow Nasal Cannula. 2023 Apr 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
6. Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Красовский С.А., Михайличенко К.Ю., Науменко Ж.К., Поливанов Г.Э. Метод вымывания азота при множественном дыхании и структурные изменения бронхолегочной системы у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2020;30(2):193-203. [Chernyak A.V., Neklyudova G.V., Krasovskiy S.A., Mikhaylichenko K.Yu., Naumenko Zh.K., Polivanov G.E. Nitrogen leaching in multiple breathing and structural changes in the bronchopulmonary system in adult patients with cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2020;30(2):193-203. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-193-203>.
7. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, MacIntyre NR, Thompson BR, Wanger J. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017 Jan 3;49(1):1600016. doi: 10.1183/13993003.00016-2016. Erratum in: *Eur Respir J*. 2018 Nov 22;52(5).
8. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, Cooper BG, Culver B, Derom E, Hall GL, Hallstrand TS, Leuppi JD, MacIntyre N, McCormack M, Rosenfeld M, Swenson ER. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022 Jul 13;60(1):2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2021.
9. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *European Respiratory Journal*. 2013;41(3):507-522. doi: 10.1183/09031936.00069712.

23

Год работы

240+

Исследований

230+

Публикаций

42

Партнёров

Комплексная оценка для включения в ограничительные перечни



Оценка эффективности и безопасности

- систематический обзор и метаанализ
- сетевой метаанализ



Фармакоэкономический анализ

- анализ "затраты-эффективность"
- анализ "затраты-полезность"
- анализ "минимизации затрат"
- анализ влияния на бюджет



Разработка моделей в MS Excel

- модель "дерево решений"
- модель Маркова
- гибридная модель
- калькулятор



Подготовка досье на включение в

- перечень ЖНВЛП
- перечень ВЗН
- минимальный ассортимент

Также Центр занимается:

- оценкой технологий здравоохранения
- фармакоэпидемиологическими исследованиями
- изучением качества жизни, связанного со здоровьем
- неинтервенционными исследованиями

По вопросам сотрудничества обращаться к:



Белоусов Дмитрий Юрьевич

Генеральный директор
+ 7 (926) 568-17-35
clinvest@mail.ru



Чеберда Алексей Евгеньевич

Исполнительный директор
+ 7 (963) 999-77-69
aecherberda@healtheconomics.ru



Афанасьева Елена Владимировна

Финансовый директор
+ 7 (916) 986-04-65
eva88@list.ru

NGS (Next-Generation Sequencing) диагностика рака легкого — это современный подход к анализу генетических изменений в опухолевых клетках с использованием технологий секвенирования ДНК и РНК



Высокая точность



NGS обеспечивает **более точную и всестороннюю информацию** о генетических изменениях в опухолевых клетках

Выявление редких мутаций

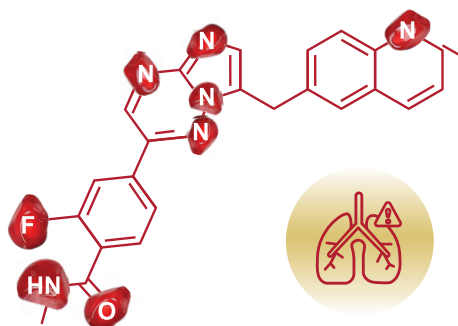


NGS позволяет обнаруживать **редкие генетические варианты**, которые могут быть причиной рака легкого

Потенциал для персонализированного лечения



Генетическая информация помогает определить, какие варианты терапии могут быть **наиболее эффективны** для конкретного пациента



СВОЕВРЕМЕННОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ *MET* С ПРОПУСКОМ В 14 ЭКЗОНЕ ПОЗВОЛЯЕТ НАЗНАЧИТЬ ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ В ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ

Замедлить или остановить рост и распространение рака легкого, если он вызван перестройкой гена *MET* могут ингибиторы тирозинкиназы *MET* последнего поколения класса 1B

В настоящее время в РФ национальным обществом онкопульмонологов (НООП) инициирован проект NGS для тестирования генетических нарушений при раке легкого, в том числе, в генах ***BRAF***, ***MET***, а также транслокаций ***ALK***

Техническим организатором проекта является RUSSCO

Вы можете принять участие в данном проекте



Подробная информация о проекте



NGS — секвенирование нового поколения; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота; РФ — Российская Федерация; НООП — национальное общество онкопульмонологов; RUSSCO — Российское общество клинической онкологии.

1. Cainap C., Balacescu O., Cainap S. S., Pop L. A. Next Generation Sequencing Technology in Lung Cancer Diagnosis. *Biology (Basel)*. 2021; 10(9): 864.
2. Subramanian J., Tawfik O. Detection of MET exon 14 skipping mutations in non-small cell lung cancer: overview and community perspective. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021; 21(8): 877-886.
3. Wolf J., Seto T., Han J. Y., et al. GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383(10): 944-957.
4. Таргетное секвенирование ткани опухоли больных немелкоклеточным неплоскоклеточным раком легкого в Российской Федерации. [Электронный ресурс]. URL: <https://noopngs.ru/>. (Дата последнего доступа: 13.09.2023).

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке компании ООО «Новартис Фарма». ООО «Новартис Фарма». 125315, г. Москва, пр-кт Ленинградский, д. 70
Тел.: +7 (495) 967 12 70. Факс: +7 (495) 967 12 68
www.novartis.ru
702652/ONCO/ALL/09.2023/0